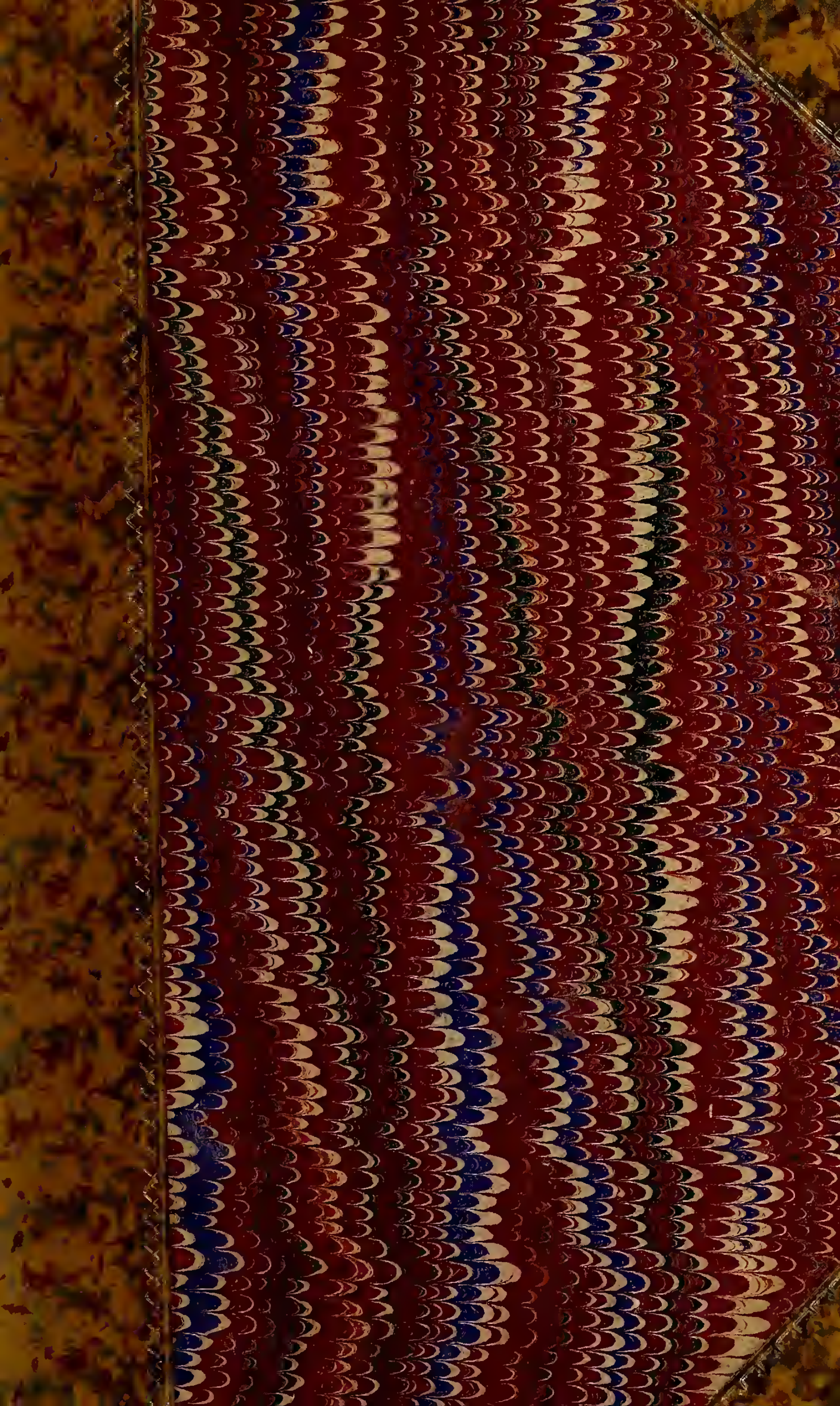


DIE

NEUEREN ARZNEIMITTEL

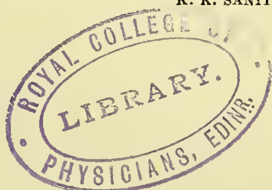
IN IHRER

ANWENDUNG UND WIRKUNG

DARGESTELLT VON

DR. W. F. LOEBISCH,

O. Ö. PROFESSOR FÜR ANGEW. MED. CHEMIE AN DER K. K. UNIV. INNSBRUCK,
K. K. SANITÄTSRATH.



Vierte, gänzlich neu bearbeitete Auflage

WIEN UND LEIPZIG
URBAN & SCHWARZENBERG
1895.

Vorwort zur vierten Auflage.

In die vorliegende Auflage der »neueren Arzneimittel« wurden aus der früheren nur wenige Arzneikörper, welche wegen ihrer eigenthümlichen Wirkungsweise oder als Typen einer Reihe neuer Verbindungen — wie z. B. Salol und Phenacetin — auch wegen ihrer vielseitigen therapeutischen Verwendung erhöhtes Interesse beanspruchen, neu bearbeitet wieder aufgenommen. Den Hauptinhalt der vierten Auflage bildet demnach jene lange Reihe von Arzneikörpern, welche die durch die Fortschritte der chemischen Synthese geförderte Pharmakodynamik während der letzten sieben Jahre den Aerzten zur Prüfung und Anwendung dargeboten hat. Wohl sind uns die berechtigten Klagen bekannt, welche man gegen die Form geltend macht, in der einige der hier geschilderten Arzneikörper in die ärztliche Praxis »eingeführt« wurden. Jedoch kann der Arzt, trotz des Gebahrens einer den edlen Grundsätzen der Heilkunde fernstehenden commerciellen Technik, sich einer Richtung nicht verschliessen, welche auf wissenschaftlicher Grundlage ruht und deren Wirken wir eine Reihe allgemein anerkannter, höchst werthvoller Arzneikörper verdanken, einer Richtung, die nicht nur eine Vertiefung unseres Wissens über die Art der Arzneiwirkungen im Allgemeinen förderte, sondern auch die Erfüllung therapeutischer Indicationen ermöglichte, welche wir ehedem einer arzneilichen Einwirkung nicht zugänglich erachteten.

Damit der Arzt im Stande sei, sich über den Werth eines ihm dargebotenen neuen Arzneimittels ein vorläufiges Urtheil zu bilden, ist ihm vor Allem die Kenntniss von dem chemischen Bau dieser Körper nothwendig. Diese Kenntniss wird

ihn in den meisten Fällen dazu befähigen, auf Grund der schon bekannten Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung, die Berechtigung der einer Verbindung zugesprochenen Heilpotenz zu beurtheilen. Von diesem Grundsatze ausgehend, musste Verfasser darauf verzichten, nur die am meisten geprüften und wirksamsten der neuen Arzneikörper allein hier zu erörtern. Weil die Arzneiwirkung des einzelnen chemischen Individuums durch seine Beziehungen als Derivat einer bestimmten Molekulargruppe gegeben ist, kann auch der in pharmakodynamischer Beziehung wirksamste Arzneikörper nur im Zusammenhange mit den übrigen ihm genetisch nahestehenden richtig aufgefasst werden. Immerhin wurden jene neueren Arzneimittel, welche bisher schon als eine Bereicherung des Arzneischatzes anerkannt sind, mit der ihrer Bedeutung für die ärztliche Praxis zukommenden Ausführlichkeit geschildert.

Die Form der Darstellung des möglichst vollständig verwertheten Materiales ist die gleiche wie in der vorigen Auflage geblieben; möge die Anerkennung dem Werke auch diesmal nicht versagt werden.

Innsbruck, März 1895.

W. F. Loebisch.

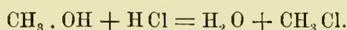
INHALT.

Chlormethyl, CH_3Cl, Methylchlorid.

Methylum chloratum, Monochlormethan.

Das Methylchlorid, zuerst von *Berthelot* dargestellt, wurde therapeutisch im Jahre 1884 von *G. M. Debove* als locales Anästheticum empfohlen. Um dessen Einführung als Revulsivum und als locales Anästheticum haben sich besonders französische Aerzte, *Bailly, Buquoy, Tournier, Laillier, Legroux, Vidal,* verdient gemacht. Da das Methylchlorid in der Weise wirkt, dass es die damit benetzte Hautstelle durch rasche Verdunstung stark abkühlt und es überdies in Apparaten — Syphons — zur Verwendung gelangt, deren Behandlung von Seite des Arztes einige Uebung erfordert, so stehen der Verallgemeinerung des Mittels für die Praxis immerhin einige Schwierigkeiten entgegen.

Man stellt das Chlormethyl durch Erhitzen von 1 Mol. Methylalkohol mit 1 Mol. Salzsäure mit oder ohne Zusatz von Chlorzink auf 100° in Autoclaven dar:



$$CH_3.OH + HCl = H_2O + CH_3Cl.$$

Das durch ein System von Waschflaschen, welche Wasser, Schwefelsäure, Sodalösung und nochmals Schwefelsäure enthalten, gereinigte Chlormethyl wird in Gasometern aufgefangen und aus diesen in starke Metallcylinder unter Abkühlung und einem Druck von 3—7 Atmosphären in den flüssigen Zustand übergeführt. Aus diesen Metallcylindern lässt man das Chlormethyl beim Gebrauche durch Oeffnen eines feinen Hahnes entweichen.

Chlormethyl ist ein farbloses, ätherisch riechendes Gas, welches mit grün gesäumter Flamme brennt. Durch Abkühlung auf — 25° C. unter gewöhnlichem Druck und durch einen Druck von 5 Atmosphären bei gewöhnlicher Temperatur kann es zu einer Flüssigkeit verdichtet werden, welche bei — 21° C. siedet. Wird es

auf die Haut aufgestäubt, dann erzeugt es durch schnelles Verdunsten eine Abkühlung der getroffenen Theile auf — 23° C., und je nach der Dauer der Anwendung eine mehr oder weniger tiefe Erfrierung derselben. *Debove*, der das Chlormethyl zuerst bei schmerzhaften Neuralgien zur Anwendung brachte, leitete die Wirkung desselben gerade von der durch die rasche Verdunstung bedingten Erfrierung und der damit verbundenen Herabsetzung der Sensibilität zahlreicher Nervenästchen ab.

Die Prüfung auf Reinheit beschränkt sich nach *B. Fischer* darauf, dass man etwas Chlormethyl in durch Eis gekühltes destillirtes Wasser einleitet und die resultirende Lösung auf ihr Verhalten gegen Lackmuspapier, Silbernitrat und Jodkalistärkelösung beobachtet. Sie muss neutral reagiren und darf weder Salzsäure, noch freies Chlor enthalten.

Mit Rücksicht auf seine physikalischen Eigenschaften wird das Chlormethyl in metallenen, druckfesten Flaschen mit Ventilansatz, in sogenannten „Bomben“ oder „Syphons“, versandt. Eine besondere Gefahr ist bei der Handhabung dieser nicht vorhanden, da die Dampfspannung des flüssigen Chlormethyls bei 20° C. nur 4·81 Atmosphären beträgt. Es liefern die Farbenfabriken vormals Bayer & Comp. das Mittel in Eisencylindern von 50 Cm. Länge und etwa 15 Cm. Umfang, die etwa 500 Grm. des verflüssigten Medicamentes enthalten.

Nach Verbrauch des Medicamentes kann der Cylinder behufs neuer Füllung an die betreffende Bezugsquelle wieder zurückgesendet werden.

Wird Chlormethyl vom Arzte verschrieben, so wird der Apotheker eine Bombe tariren und abgeben. Nach der Benützung wird durch nochmalige Wägung festgestellt, wie viel Chlormethyl verbraucht wurde. Dabei wird es sich nach dem noch vorhandenen Inhalte richten, ob der Patient den ganzen ihm übergebenen Inhalt oder nur den verbrauchten Theil zu bezahlen hat.

Zur Application des Mittels wird, nach Entfernung einer Sicherheitsschraube, der Ausflusshahn des Cylinders durch Drehen eines am unteren Ende der Bombe befindlichen Doppelhebels geöffnet, worauf man das entweichende Gas aus einer Entfernung von etwa $^1/_2$ Meter unter entsprechenden Bewegungen des mit der linken Hand gehaltenen Cylinders auf die Haut des erkrankten Körpertheiles aufstäubt. Dabei entsteht je nach der Dauer und Intensität der Aufstäubung ein verschieden reichlicher Niederschlag auf der Haut. Nach der Verflüchtigung desselben wird die Haut bei intensivem Kältegefühl zunächst weiss, hart und kalt; bald darauf folgt unter ziemlichem Brennen eine reactive Hyperämie, die sich in den nächsten Stunden bis zur Blasenbildung steigern kann; doch wird das Brennen nicht so lange und schmerzhaft empfunden, wie nach der Application des Ferrum candens. Durch

vorheriges Bestreichen der zu behandelnden Stelle mit Glycerin oder Vaselin soll die Blasenbildung vermieden werden können.

Das Chlormethyl kann entweder als locales Anästheticum oder als revulsives Mittel verwendet werden. Um locale Anästhesie zu erzielen, wendet man zweckmässig das von *Bailly* als „Stypage“ bezeichnete Verfahren an. Dabei wird der zu anästhesirende Körpertheil in der gewünschten Ausdehnung mit Watte und Seide bedeckt und zunächst diese durch den aus dem Syphon strömenden Strahle mit Chlormethyl getränkt. Die durch die Verdunstung des letzteren erzeugte Kälte reicht vollkommen hin, die betreffende Körperstelle blutleer und völlig empfindungslos zu machen.

Um eine Ableitung von entzündlichen oder hyperämischen Hauttheilen zu erzielen, wird das Mittel an der betreffenden Hautstelle energischer bis zur Blasenbildung (s. oben) aufgestäubt. Solche Aufstäubungen wirken hauptsächlich bei sehr schmerzhaften Neuralgien, Ischias, Intercostal- und Lumbalneuralgien, Muskelrheumatismen, Pleurodynien, aber auch bei acutem und chronischem Gelenksrheumatismus, und zwar ist meistens schon nach einmaliger Application die Besserung auffallend und Heilung wird nach höchstens 2—3 in achttägigen Zwischenräumen folgenden Applicationen erreicht.

Als üble Nachwirkungen der directen Aufstäubung des Mittels auf die Haut werden angegeben:

1. Die Blasenbildung. Diese ist jedoch bei einiger Sorgfalt in der Anwendung des Mittels nach *Hertmanni* nicht von grösserer Bedeutung, als eine nach Anwendung von gewöhnlichem Senfpapier entstehende Blase, sie heilt in einigen Tagen unter Aufstäubung von Amylum. Wohl kann bei Vernachlässigung einer solchen, ihrer schützenden Decke beraubten Hautstelle Erysipel oder Lymphangoitis entstehen, aber diese Gefahr ist in diesem Falle nicht näher als bei Anwendung eines Senfpapieres.

2. Kann in Folge zu starker Erfrierung eine Hautstelle gangränös werden. Auch dieser üble Zufall ist mit einiger Vorsicht, wenn man nicht zu intensiv aufstäubt, zu

vermeiden. Bei Diabetikern, Nephritikern und sonstigen kachektischen Individuen wird man nach *Debove* von dieser Methode überhaupt absehen.

3. Die Blasenbildung lässt bei ihrer Heilung häufig intensivere Pigmentirung der Haut zurück, jedoch auch diese ist nach Anwendung eines Cantharidenpflasters schlimmer und länger anhaltend.

Vergleicht man die Wirkung des Chlormethyls bei Neuralgien mit jener der Massage und Elektricität, so kommt der Anwendung des ersteren der Vorzug der rascheren und sicheren Wirkung zu. Den Preis einer einmaligen Aufstäubung berechnet *Hertmanni* zu ungefähr 1 Mark.

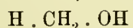
Literatur: *Debove*, Du traitement de la Névralgie sciatique par la congélation. Bull. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris. 1884, 8. Aug. — *Kusmin*, Methylchlorid als local anästhesirendes Mittel. Ruskaja Med. 1890. — *Steiner*, Ueber die Behandlung der Neuralgien und verwandter Zustände durch Chlormethyl. Deutsche med. Wochenschr. 1890, Nr. 29. — *Hertmanni*, Ueber den therapeutischen Werth des Chlormethyls. Therap. Monatsh. 1893, pag. 162.

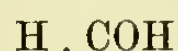
Formalin, $H . COH + n H_2O$, Formaldehyd.

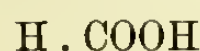
Formalinum (fälschlich auch Formol).

Als „Formalin“ brachte die chemische Fabrik auf Actien (vormals E. Schering) eine 40procentige wässerige Lösung von Formaldehyd als Desinfectionsmittel in den Handel. Da das Formaldehyd ein gasförmiger Körper ist, welcher als solcher sich nicht dispensiren lässt, so kann die Darstellung einer wässerigen Lösung dieses wirksamen Körpers von bestimmter Concentration nur gutgeheissen werden.

Das Formaldehyd (Ameisensäurealdehyd), das erste Oxydationsproduct des Methylalkohols, welches bei weiterer Oxydation zu Ameisensäure wird,







Methylalkohol | Formaldehyd | Ameisensäure

entsteht, wenn man ein Gemenge von gasförmigem Methylalkohol und Luft über glühendes Platin oder über mässig erhitztes Kupferoxyd, auch über glühende Cokes leitet.

Dabei erhält man eine wässerige Flüssigkeit, welche ausser Formaldehyd noch Methylalkohol und möglicherweise Ameisensäure enthält. Durch vorsichtige Destillation gelingt es, den Methylalkohol zu beseitigen und die Lösung des Formaldehydes bis zu einem Gehalte von 40 Volumprocenten zu concentriren.

In Kieselguhrpatronen aufgesogen bringt die genannte Fabrik das Formalin unter dem Namen Formalith in den Handel. Das Präparat soll in dieser Form zur Sterilisation von Verbandstoffen dienen.

Das Formalin ist eine farblose, neutrale Flüssigkeit von unangenehm stechendem Geruche (man vermeide es, zu kräftig am Formalin zu riechen!). Die charakteristische Eigenschaft der Aldehyde, der Fettsäurereihe sich zu polymerisiren, ist beim ersten Gliede derselben, beim Formaldehyd, am stärksten ausgedrückt. Eben wegen der Neigung dieses, in polymere Modificationen über-

zugehen, kann man wesentlich concentrirtere wässerige Lösungen als 40procentige nicht herstellen.

In Lösungen, welche mehr als 40 Volumprocent Formaldehyd enthalten, findet man neben diesem noch dessen Hydrat, das hypothetische Methylenglykol $CH_2(OH)_2$, ferner Di-Formaldehyd $(CH_2O)_2$ enthalten und dampft man die wässerige Lösung des Formaldehyds ab, so erfolgt Polymerisation zu festem Paraformaldehyd, Trioxymethylen $(CH_2O)_3$.

Das Formalin zeigt folgende, zum Theil auch den Aldehyden im Allgemeinen zukommende Reactionen: 1. Aus schwach ammoniakalischer Silberlösung scheidet es metallisches Silber als Silberspiegel ab; *Fehling*'sche Lösung wird nach einiger Zeit schon bei gewöhnlicher Temperatur reducirt. 2. Mit sauren schwefligsauren Alkalien verbindet es sich zu einem krystallisirenden Additionsproduct. 3. Beim Eindampfen des Formalins bleibt im Wasser unlösliches, festes Paraformaldehyd $(CH_2O)_3$ zurück. 4. Mit Ammoniak verbindet es sich zu Hexamethylentetramin $(CH_2)_6N_4$, einer einsäurigen, festen Base. 5. Mit Nitrophenylhydrazin vereinigt es sich zu einer gelben, bei 258° schmelzenden Verbindung.

Zur Prüfung auf Reinheit gibt *B. Fischer* folgende Proben an: Das Präparat sei gegen Lackmuspapier neutral oder reagire nur ganz schwach sauer; zur Ermittlung grösserer Mengen Ameisensäure schüttelt man die Flüssigkeit mit reinem Calciumcarbonat und weist im Filtrate das Calcium qualitativ, eventuell quantitativ nach. Bei der fractionirten Destillation dürfen bei etwa 66° keine erheblichen Mengen übergehen (Methylalkohol). Beim Eindampfen und Glühen darf kein fixer Rückstand zurückbleiben.

Die antibacterielle Wirkung des Formaldehydes haben zuerst *O. Löw*, dann *Berlioz* und *Trillat* und später *Aronson* hervorgehoben. Ersterer hat die heftige Einwirkung des Formaldehydes auf lebende Zellen und auf Enzyme nachgewiesen, *Berlioz* und *Trillat* fanden, dass Milzbrandbacillen bei einer Verdünnung von 1:50.000 getödtet werden. *Aronson's* Versuche erwiesen, dass in einer Verdünnung von 1:20.000 Typhus- und Milzbrandsporen, sowie Staphylococcus pyogenes aureus ihre Entwicklungsfähigkeit verlieren. Jedoch die Versuche dieser Forscher bezogen sich auf die Wirkung des wasserfreien, dampfförmigen Formaldehydes.

Die Wirkung des Formalins, welches für die Praxis in Betracht kommt, hat in grösserem Massstabe *Stahl* einer eingehenderen Prüfung unterworfen und dabei die Wirksamkeit des Formalins in allen möglichen Anwendungsformen mit der des Sublimats verglichen.

Es werden nach *Stahl* die resistentesten aller Bacteriendauerformen, die Milzbrandsporen, durch eine Verdünnung des Formalins von 1:1000 nach einstündiger, durch eine Verdünnung von 1:750 nach einviertelstündiger Wirkung getödtet. Vergleicht man hiermit die mit Sublimat gewonnenen Resultate — 1:1000 in wenigen Minuten *(Koch)*, in 9 Tagen *(Guttmann)*, in 15 Minuten

(Woronzoff) — so zeigt sich, dass Formalin dem Sublimat in Bezug auf mikrobicide Kraft gleichsteht oder es doch nahezu erreicht. Ueberdies fand er, dass bei einem Gehalt der Luft von 2·5 Volumprocenten Formalin etwa nach einer Viertelstunde sämmtliche Mikroorganismen, auch die Dauersporen derselben, abgetödtet waren. Ferner genügte ein Besprengen von Tapeten mit einer 0·5procentigen, von Zeugproben mit einer 2procentigen Formalinlösung, um innerhalb einer Viertelstunde vollständige Tödtung von Milzbrandsporen zu erzielen. Die Mengen der verwendeten Formalinlösungen betrugen bei der Tapete pro 1 Qm. nur circa 8 Ccm., bei den Stoffproben je nach der Dicke derselben 25 bis 60 Ccm. Zur Desinfection eines Spitalzimmers von circa 210 Qm. Fläche wurden bei einem Versuche circa $2^1/_2$ Liter einer 2procentigen Formalinlösung verbraucht. Das Formalin verdampft nach der Desinfection leicht, ist durch Lüften leicht zu entfernen und greift die Farben der Stoffe in keiner Weise an. Nach *K. B. Lehmann* tödteten Dämpfe von 5 Ccm. unter einer Glasglocke von $3^3/_4$ Liter Inhalt alle Keime, Milzbrandsporen, die an Seidenfäden in Tuchläppchen eingewickelt waren, allerdings erst nach 24 Stunden sicher.

Stahl gelangt zu dem Schlusse, dass das Formalin wegen seiner grossen mikrobiciden Wirkung bei relativer Ungiftigkeit, ferner wegen seiner Eigenschaft, sich nur gegen die Substanz der Desinfectionsstoffe aggressiv zu verhalten, die damit in Berührung kommenden Gegenstände organischer oder anorganischer Natur aber intact zu lassen, endlich wegen seiner leichten Handhabung und Billigkeit (1 Centner Formalin kostet 3 Mark 60 Pfennige) in der Desinfectionspraxis vielfache Verwendung finden werde.

Von den physiologischen Eigenschaften des Formalins wäre hervorzuheben, dass die Einathmung der mit Luft genügend verdünnten Dämpfe des Formaldehyds von den Arbeitern der Fabrik ohne Aenderung ihres Wohlbefindens vertragen wurde.

Vom Blute aus besitzt das wasserfreie Formaldehyd nach *Aronson* eine etwas höhere Toxicität als die Carbolsäure. Nach den Versuchen von *Blum* ist das Formalin bei innerlicher Anwendung lange nicht so giftig, wie bei subcutaner. Im Urin konnte bei Kaninchen Formalin nicht nachgewiesen werden, hingegen fand sich reichlicher Ameisensäure darin.

Schon *Berlioz* und *Trillat* machten die Beobachtung, dass frische Stücke normaler Haut durch Formaldehyd in einen lederartigen Zustand übergeführt werden. Auf Eiweiss und Blut wirkt Formaldehyd coagulirend und ersteres wird in eine transparente Masse verwandelt. Die Eigenschaft des Formaldehydes, auf die thierische Haut lederbildend zu wirken, constatirte *C. Gegner* auch am Formalin. Wurde ein Kaninchenohr dreimal täglich mit Formalin bestrichen, so zeigte sich bald Röthung und Schwellung, am 7. Tage war es ganz hart und konnte stückweise abgebrochen werden, an der Grenze des gesunden Gewebes trat keine Eiterung dabei auf. Diese Eigenschaft des Formalins mahnt zur Vorsicht

bei äusserer Anwendung, doch ist nicht ausgeschlossen, dass sie in Anbetracht der kräftig reducirenden Wirkung des Formalins bei chronischen Hautleiden sich therapeutisch verwerthen lassen wird.

Als Antisepticum in der Chirurgie, wo es sich um schnelle Desinfection handelt, hält *Blum* das Formalin nicht empfehlenswerth, da es die Bacillen wohl schon in sehr geringen Mengen, jedoch nur sehr langsam tödtet. *Valude* betont ebenfalls den Unterschied der Wirkung des Sublimats und des Formaldehydes. Ersteres ist ein sofort wirkendes Antisepticum, dessen Wirkung aber auch sofort aufhört, während das Formaldehyd sich durch seine Dauerwirkung empfiehlt. *Valude* hat eine einprocentige Formaldehydlösung = 2·5 Procent Formalinlösung in der augenärztlichen Praxis in mehrfacher Richtung nützlich gefunden. Er konnte mit derselben in Form von Instillationen Infectionen nach operativen Eingriffen dort, wo bereits Panophthalmie drohte, aufhalten. Bei Blennorrhoe neonatorum leistet es gute Dienste. Auch zur Sterilisirung von Augenwässern ist es zu benützen. Eserin, Atropin bleiben mit einer Formalinlösung 2·5:2000 länger als einen Monat keimfrei. Die Lösung greift auch Metalle nicht an und kann daher als Bad für die Instrumente benutzt werden. *Winckel* wendet 1—2procentige Formalinlösungen bei acutem und chronischem Catarrh der Scheide in Form von Irrigationen, auch mit Wattetampons applicirt, an.

Es ist zu wünschen, dass die von gewiegten Forschern nachgewiesene desinficirende Eigenschaft des Mittels nach allen Richtungen verwerthet werde.

1. Für die Desinfection von Krankenräumen können, bis weitere Erfahrungen mit dem Mittel vorliegen, die oben angeführten Angaben von *Stahl* als Richtschnur dienen.

2. Zur Desinfection von Lederwaaren, Bürsten, Kämmen, Büchern, welche durch andere Desinfectionsverfahren bekanntlich sehr beschädigt werden, empfiehlt *K. B. Lehmann* auf Grund eingehender Versuche das Formalin. Kleider werden zweckmässig desinficirt, indem man zwischen die einzelnen Kleiderschichten mit Formalin befeuchtete Tücher legt. Bei den bezüglichen Versuchen, die in einer Kiste mit 104 Liter Rauminhalt gemacht wurden, reichten für einen completen Männeranzug 30 Grm. Formalin, in obiger Weise verbraucht, hin. Nach 24 Stunden wurden alle Milzbrandsporen,

die sich in Tullsäckchen in den Brusttaschen der Röcke befanden, abgetödtet gefunden. Wenn jedoch die Kleidungsstücke zu einem Ballen verschnürt waren, also ohne Einlegen der mit Formalin befeuchteten Tücher, war eine genügende Desinfection nicht zu erreichen. Der unangenehme Geruch des Formalins lässt sich am besten durch nachheriges Besprengen der Kleider mit Ammoniak beseitigen; das Formalin wird in Hexamethylentetramin verwandelt und das überschüssige Ammoniak verdunstet schnell. Bürsten und Kämme werden desinficirt, indem man sie in ein Tuch legt, in das man etwas Formalin träufelt. Um Tücher zu desinficiren, muss man zwischen die Seiten Formalin tropfen. Es dürfte sich daher das Formalin zur Desinfection in jedem Haushalt eignen, wobei man mit einer Formalin- und eventuell mit einer Ammoniakkiste auskommen würde; ebenso zur Desinfection für Friseure, von Leihbibliothekbänden, von Rosshaaren.

Zur Conservirung von Bacterienculturen auf Gelatine in den verschiedensten Stadien wurde das Formalin von *Hauser* empfohlen. Durch die Formalindämpfe werden Bakterienculturen getödtet, verflüssigte Gelatine erstarrt und erstarrte Gelatine verliert die Fähigkeit, je wieder flüssig zu werden. Dabei behalten die Culturen vollständig das Aussehen lebender. Auf einer solchen Formalingelatine können sich die Bacterien nicht mehr ansiedeln. Zur Conservirung behandelt man die Platten in der Weise, dass man unter dem Deckel der Petrischalen ein mit 10—15 Tropfen frischen Formalins getränktes Filtrirpapier einschaltet. Die Schalen stellt man in eine feuchte Kammer, in die man auch noch offene Schalen, die mit Formalin getränkte Watte enthalten, stellt; ähnlich werden die Reagenzglasculturen behandelt, nur müssen diese natürlich den Formalindämpfen längere Zeit ausgesetzt werden, da die Dämpfe die Gelatine nur allmälig durchdringen.

Zur Härtung von Augen empfiehlt *Th. Leber* 10procentige Formalinlösung. Die Härtung erfolgt schon binnen 24 Stunden, die natürlichen Farben, sowie die Durchsichtigkeit der Theile bleiben erhalten.

Vielleicht wird das Mittel sich auch zur Conservirung von alkoholischen Flüssigkeiten verwerthen lassen. Nach *Jablin-Gonnet* und *Raczowski* werden Wein und Bier durch einen Zusatz von 0·5 Mgrm. Formaldehyd pro Liter vor weiterer Zersetzung bewahrt, ohne dass sie ihre Farbe verändern, bei stärkerem Zusatz wird der Farbstoff gefällt; für eingekochte Früchte empfiehlt Ersterer pro Kilo 0·1 Grm. Formaldehyd.

Literatur: *O. Löw,* Physiologische Notizen über Formaldehyd. Berichte d. Münchener chem. Gesellsch. 1888. — *F. Berlioz* u. *A. Trillat,* Ueber die Eigenschaften der Formaldämpfe. Gaz. méd. de Paris. 1892; Compt. rend., Bd. CXV, pag. 290. — *H. Aronson,* Ueber die antiseptischen Eigenschaften des Formaldehyds. Berliner klin. Wochenschr. 1892, pag. 749. — *J. Stahl,*

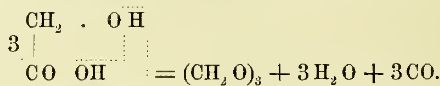
Ueber Formalin. Pharm. Ztg. 1893, pag. 173. — *Valude,* Formaldehyd als oculares Antisepticum. Arch. d'ophthalm. 1893; Centralbl. f. d. ges. Therap. 1893, Nr. 10. — *C. Hauser,* Ueber Verwendung des Formalins zur Conservirung von Bacterienculturen. Münchener med. Wochenschr. 1893, Nr. 30. *C. Hauser,* Weitere Mittheilung über Verwendung etc. Ibidem, Nr. 35. — *K. B. Lehmann,* Vorläufige Mittheilung über die Desinfection von Kleidern, Lederwaaren, Bürsten und Büchern mit Formaldehyd. Münchener med. Wochenschr. 1893, Nr. 32. — *C. Gegner,* Ueber einige Wirkungen des Formaldehyds. Ibidem. — *F. Blum,* Das Formaldehyd als Antisepticum. Ibidem. — Geheimrath *Winckel,* Formalin, Formanilid und Migränin. In der Festschrift zur Feier des 50jähr. Jubiläums d. Gesellsch. f. Geburtsh. u. Gyn. in Berlin. Wien 1894, A. Hölder.

Paraformaldehyd, $(CH_2O)_3$, Trioxymethylen.

Paraform.

Das durch Polymerisirung des Formaldehyds entstehende Paraformaldehyd (Trioxymethylen), eine Substanz, welche sich zum Formaldehyd in gleicher Weise verhält, wie das Paraldehyd zum Acetaldehyd, empfiehlt *Aronson* auf Grund seiner bacteriologischen und klinischen Versuche als Darmdesinficiens bei Darmkatarrhen.

Wie schon auf pag. 6 erwähnt, geht das Formaldehyd beim Stehen seiner Lösung in das polymere Paraformaldehyd, Trioxymethylen, über, das, einmal aus der Lösung abgeschieden, in Wasser, Alkohol und Aether unlöslich ist. Diese Substanz, welche auch nach mehreren synthetischen Methoden erhalten werden kann, wird in grösserer Menge am zweckmässigsten durch Erhitzen von wasserfreiem Calciumglykolat $(C_2H_3O_3)_2Ca$ mit 6—8 Theilen Schwefelsäure auf 170—180° C. dargestellt. Dabei zerfallen 3 Mol. Glykolsäure in Trioxymethylen, 3 Mol. Wasser und 3 Mol. Kohlenoxyd:



$$3\begin{array}{l}CH_2 . OH\\ |\\ CO\ OH\end{array} = (CH_2O)_3 + 3H_2O + 3CO.$$

Das Trioxymethylen ist eine undeutlich krystallinische Masse, die bei 152° C. schmilzt, aber schon unter 100° C. sublimirt. In der Kälte hat es fast gar keinen, in der Wärme einen scharfen, reizenden Geruch. Mit Wasser auf 100° C. erhitzt, löst es sich vollständig. Die Dampfdichte des Trioxymethylens (= 1·06 *A. W. Hofmann*) zeigt, dass dieser Körper beim Vergasen in die einfache Form, CH_2O, also in Formaldehyd übergeht.

Aronson, der vergleichende Untersuchungen über die antiseptischen Eigenschaften von Paraform, β-Naphthol, Naphthalin, Salol in der Weise anstellte, dass er im Reagenzglas 10 Ccm. verflüssigte Gelatine oder Agar, die er mit vollgiftigen Culturen beschickt hatte, mit 5 Cgrm. der verschiedenen

Substanzen versetzte und nach sorgfältiger Vermengung die Röhrchen zu Platten ausgoss, fand auf diese Weise, dass nur das Paraform und das β-Naphthol, nicht aber die anderen als Darmantiseptica empfohlenen Mittel die Entwicklung der Bacterien hinderten. Das Paraform entfaltet ungleich stärkere Wirkungen als das β-Naphthol, denn während die unterste Grenze der Wirksamkeit für letzteres bei 0·01 : 30 erreicht ist, liegt sie für das Paraform bei 0·01 : 500. Zur Sterilisirung von 200 Ccm. Urin sind 5 Cgrm. Paraform erforderlich.

Diese bactericide Kraft des Paraforms findet ihre Erklärung einmal darin, dass die Substanz immerhin in Wasser etwas löslich ist, hauptsächlich aber in dessen Eigenschaft der Sublimation. Indem das Paraform schon bei mittleren Temperaturen langsam Dämpfe abgibt, welche, wie oben gezeigt, aus dem energisch wirkenden Formaldehyd bestehen, entwickelt es eine letzterem Körper entsprechende antiseptische Wirkung. Diese Ansicht wird durch die Beobachtung gestützt, dass, falls die Abgabe der Dämpfe durch einen Fettzusatz gehindert wird, das Paraform gänzlich unwirksam bleibt.

Merkwürdigerweise vertragen Thiere innerlich sehr hohe Gaben von Paraform. Mäuse sterben erst nach Einverleibung von 4 Cgrm., grössere Hunde konnten durch das Mittel überhaupt nicht getödtet werden. *Aronson* selbst vertrug 3 und 5 Cgrm. ohne welche Folgen. Dabei war eine Abnahme der gepaarten Schwefelsäuren im Harn, bekanntlich der Indicator der Darmfäulniss, nicht nachzuweisen. *Aronson* versuchte das Paraform schliesslich bei 20 an Cholera nostras leidenden Kindern in Gaben von 0·05—1·0 Grm. und will damit ebenso gute Erfolge wie mit der Calomeltherapie erreicht haben. Er glaubt das Mittel daher als Desinficiens gegen Darmkatarrh, Typhus und Cholera empfehlen zu dürfen. Fettzusatz ist bei Darreichung des Paraform zu meiden (s. oben).

Für die chirurgische Praxis zeigt sich das Mittel, wegen seiner die Wundflächen stark reizenden Wirkung, unbrauchbar.

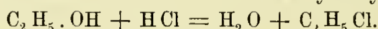
Literatur: *Aronson,* Ueber die antiseptischen Eigenschaften des polymerisirten Formaldehyds und die innerliche Anwendung desselben. Vortrag im Verein für innere Medicin. Berlin 1894, 12. März.

Chloräthyl, C_2H_5Cl, Aethylchlorid.

Aethylum chloratum, Monochloräthan, Aether chloratus.

Diese den Chemikern schon lange bekannte Verbindung wird in neuerer Zeit, seitdem sie fabriksmässig dargestellt wird, als locales Anästheticum empfohlen. Als solches wirkt das Aethylchlorid wegen seiner durch den niedrigen Siedepunkt bedingten raschen Verdunstung, wodurch es die Hautstelle, die es benetzt, bis zum Eintritte der Anästhesie abkühlt.

Man erhält das Aethylchlorid durch längeres Erhitzen von absolutem Aethylalkohol mit concentrirter Salzsäure unter 40 Atmosphären Druck auf etwa 150° C. Dabei tritt 1 Atom Chlor an die Stelle des Hydroxyls im Aethylalkohol,



$$C_2H_5.OH + HCl = H_2O + C_2H_5Cl.$$

Das Reactionsproduct wird destillirt, aus dem Destillat scheidet sich das Aethylchlorid als specifisch leichtere Schichte ab; nach der Trennung durch Abheben wird es mit sodahältigem Wasser gewaschen, durch Calciumchlorid entwässert, destillirt und das Destillat in der stark gekühlen Vorlage gesammelt.

Das Aethylchlorid stellt eine leicht bewegliche Flüssigkeit (specifisches Gewicht 0·921 bei 0° C.) von angenehmem ätherischem Geruche und brennend süssem Geschmacke dar, ist im Wasser nur wenig, leicht in Alkohol löslich. Es siedet bei 12·5° C. und erstarrt bei — 29° C. noch nicht.

Das reine Präparat ist schon bei mittlerer Temperatur ohne Rückstand flüchtig; leitet man seinen Dampf in Wasser, so darf dieses blaues Lackmuspapier nicht röthen, auch darf nach dem Ansäuern mit Salpetersäure Silbernitratlösung nicht sofort einen Niederschlag erzeugen. Nur in zersetzten Präparaten ist Salzsäure vorhanden.

Reines Aethylchlorid kommt in Mengen von je 10 und 30 Grm. in Glasröhren von 1·5 Cm. Lichtung eingeschlossen in den Handel. Die Glasröhren sind mit einer gerade oder winkelig ausgezogenen Capillare versehen. Um sie zu öffnen, wird die capillare Spitze an der engsten, mit einem Feilstrich markirten Stelle abgebrochen. Bei Anwendung des Aethylchlorids als anästhesirender Spray wird der Körper der Röhre, nachdem die Capillare eröffnet, in die

volle Hand genommen und die Oeffnung in einer Entfernung von 20—30 Cm. gegen die zu anästhesirende Stelle gerichtet. Die Wärme der Hand reicht hin, die Spannung der Dämpfe des Aethylchlorids so weit zu steigern, dass sie in kräftigem Strahle aus der Capillare austreten. Die in dem Röhrchen enthaltenen 10 Grm. genügen zur Erzeugung der Anästhesie an einer schmerzenden oder zu operirenden Stelle. Um den Spray zu unterbrechen, genügt es, die Röhre mit der Spitze nach oben aufzurichten.

Dermalen wird in den Apotheken reines Aethylchlorid unter dem Namen Kelen (κηλεω = ich beruhige) von *Gilliard*, *P. Monnet* und *Cartier* in Lyon verkauft, welches in den Schachteln zugleich einen Gummiring beigegeben enthält, der zum Verschluss der Röhre, nachdem die Capillare abgebrochen wurde, dient. Es wird zu diesem Zwecke der Gummiring über beide Enden der Röhre gezogen, wobei man die verstärkte Stelle des Ringes auf die Oeffnung legt.

Da das Aethylchlorid leicht entzündlich ist, so darf man die Röhrchen in der Nähe von Gasflammen oder brennenden Kerzen nicht öffnen.

Das Aethylchlorid kann die damit behandelte Körperstelle bis auf — 35° C. abkühlen; an der von den Dämpfen desselben getroffenen Hautstelle tritt im Beginne Prickeln auf, dann wird sie weiss und die Epidermis wird undurchsichtig, damit ist für die Vornahme des operativen Eingriffes der geeignete Moment gegeben. Die Anästhesie hält 1—2 Minuten an.

Die in der Nähe der zu anästhesirenden Stelle befindlichen Schleimhäute müssen durch eine dichte Compresse geschützt werden.

Nach den bisherigen Erfahrungen lässt sich der Aethylchloridspray als schmerzstillendes und selbst heilendes Mittel bei Neuralgien, überdies aber als locales Anästheticum für chirurgische Eingriffe verwenden. *E. Gans*, der sich durch Thierexperimente von der Ungefährlichkeit des Mittels überzeugte und auch den Mangel an unangenehmen Erscheinungen bei dessen Anwendung am Menschen hervorhebt, berichtet über die curative Wirkung des Aethylchloridspray bei Supraorbitalneuralgie, bei Neuralgie der Brustdrüse, die nach mehrmaliger Application — täglich während 2 Wochen — gänzlich sistirten, ferner bei Lumbago, in Fällen von Migräne, bei Pruritus scroti und Coupirung beginnender Gichtanfälle. Wenn man Aethylchlorid auf die Haut einwirken lässt, so empfiehlt es sich, die betreffenden Stellen zuvor mit Oel oder Glycerin einzureiben. *Ehrmann* empfiehlt es zur Anwendung in der dermatologischen Praxis. Er

führte nach Aethylchloridspray Scarificationen und Excochleationen, besonders von zerstreuten Lupusknötchen, aus. Auch bei Eröffnung von Furunkeln, bei denen das Cocain auch subcutan nicht anwendbar ist, weil der Einstich zu schmerzhaft und die Wirkung zu gering ist, leistete ihm das Aethylchlorid sehr gute Dienste. Andererseits empfiehlt *Ehrmann* behufs Anästhesirung wunder Flächen, auf welchen das Aethylchlorid zunächst Brennen verursacht, zuerst durch Auflegen von mit 5—10procentiger Cocainlösung getränkten Baumwollbäuschchen zu anästhesiren und erst dann die tiefergreifende Anästhesie mit Aethylchlorid vorzunehmen. Für kleinere chirurgische Eingriffe, Oeffnung von Abscessen, Extraction fremder Körper, Vernähen von Wunden, bei Nagelgeschwüren, namentlich auch zur Entfernung kleiner Geschwülste wurde das Mittel von *Baudouin* verwendet.

Eine häufigere Verwendung findet der Spray von Aethylchlorid in der Zahnheilkunde. *Redard* richtet den Strahl direct auf das Zahnfleisch gegen den Anfang der Wurzel, dabei soll der Zahn, sowie der Zahnhals mittelst einer Serviette geschützt sein, um die Kälteempfindung zu verhüten. *Nagy* hat bei Zahnextractionen zuvor $^1/_3$—$^1/_2$ Spritze 2procentige Cocainlösung submucös injicirt und dann das Zahnfleisch mit Aethylchlorid so lange berieselt, bis sich eine dicke, weisse Krystallschichte gebildet hat. Nach *L. Hattyasi* ist beim 2. und 3. unteren Molarzahn wegen deren Position das Aethylchlorid nicht anwendbar. Sonst genügte ihm Schutz des Zahnfleisches durch Wattebäusche und langsame Abkühlung der Stelle des zu extrahirenden Zahnes durch den Aethylchloridspray. Wenn durch diesen eine grosse Fläche weiss geworden ist, dann ist die Anwendung der Zange schmerzlos. Contraindicirt ist die Anwendung des Aethylchlorids bei Pulpitis acuta traumat. und totalis, indicirt bei Gangrän oder Atrophie, Abscessus apicalis, Periodontitis chronica.

Literatur: *S. Ehrmann,* Ueber die Anwendung des Aethylchlorids als Localanästheticum in der Dermatotherapie. Wiener med. Wochenschr. 1892, 26. — *Baudouin,* Chlorure d'éthyle comme anesthésique locale. Progrès méd. 1892, Nr. 10. — *L'Hattyasi,* Versuche mit Aethylchlorür. Pester med.-chir. Presse. 1892, 22. — *Edgar Gans,* Ueber Aethylchlorid. Therap. Monatsh. 1893, pag. 113—115.

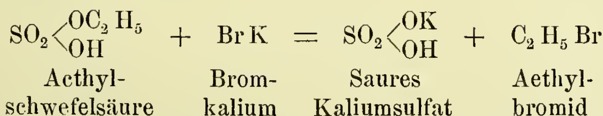
Bromäthyl, C_2H_5Br, Aethylbromid.

Aether bromatus, Aethylum bromatum, Monobromäthan.

Diese von *Serullas* dargestellte Verbindung wurde von *Tourneville* und *Nunnely, Holländer* auf Grund von Thierversuchen und nach Erfahrungen der Praxis als Anästheticum für kurzdauernde Operationen, die 10—12 Minuten nicht übersteigen, in erster Reihe bei Zahnoperationen empfohlen.

Zu medicinischem Gebrauche darf nur ein reines Präparat verwendet werden. In der organischen Synthese dient ein Bromäthyl, welches man durch Erhitzen von Alkohol und Bromphosphor darstellt und welches mit organischen Schwefel- und Arsenverbindungen verunreinigt ist.

Die neue Pharmacop. Gallica und das Deutsche Arzneibuch schreiben für medicinischen Gebrauch ein Aethylbromid vor, welches durch die Einwirkung von Bromkalium auf Aethylschwefelsäure erhalten wird.



$$SO_2\langle^{OC_2H_5}_{OH} + BrK = SO_2\langle^{OK}_{OH} + C_2H_5Br$$

Nach der Pharmacop. Gallica werden 70 Grm. Alkohol von 95 Procent mit 120 Grm. concentrirter reiner Schwefelsäure gemischt. Nach dem Erkalten bringt man die Mischung in eine tubulirte Retorte und fügt 120 Grm. gepulvertes Bromkalium, zur möglichsten Vermeidung der Erwärmung, in kleinen Portionen hinzu; dabei ist die Retorte mit einem *Liebig*'schen Kühler verbunden, dessen freies Ende unter Wasser taucht, um einer Verdunstung des sich bildenden Bromäthyls vorzubeugen. Nachdem die in der Kälte vor sich gehende Reaction beendet ist, destillirt man auf dem Sandbade bei etwa 125° C. ab. Das Destillat wird hierauf mit einer 5procentigen Lösung von Kaliumcarbonat und dann mit dem 3—4fachen Volum destillirten Wassers gewaschen. Die mittelst Scheidetrichter von der wässerigen Flüssigkeit getrennte Aetherschicht wird mittelst geschmolzenem Chlorcalcium entwässert; nach etwa eintägigem Stehen über Chlorcalcium wird abgegossen, mit ein Zehntel ihres Gewichtes frischen Mandel- oder Olivenöles gemischt und vorsichtig auf dem Wasserbade abdestillirt; die zwischen 38—40° C. übergehenden Antheile bestehen aus reinem Bromäthyl.

Das Bromäthyl ist eine farblose, stark lichtbrechende, bei 38—39° C. siedende Flüssigkeit von 1·445—1·45 spec. Gewichte, von chloroformähnlichem Geruche und brennendem Geschmacke; unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol, Aether, Chloroform, fetten und ätherischen Oelen. Durch Einfluss von Luft und Licht zersetzt es sich leicht und wird daher am besten in kleinen (30 Grm. fassenden), ganz gefüllten, gut verkorkten Fläschchen ganz im Dunkeln aufbewahrt. Nach *Langgaard* dürfte ein geringer Zusatz von Alkohol die Zersetzlichkeit des Präparates vermindern, ohne die Wirkung desselben zu beeinträchtigen. Es ist nicht leicht entzündlich.

Die Reinheit des Bromäthyls ergibt sich aus folgendem Verhalten: Das Präparat sei farblos, ohne Stich in's Braune (freies Brom), ohne stechenden oder unangenehmen Geruch (Bromwasserstoffsäure, beziehungsweise organische Schwefelverbindungen); auf die Hand geschüttet, muss es rasch und ohne Rückstand verdunsten; beim Schütteln des Präparates mit dem gleichen Volum destillirten Wassers darf dieses, nachdem es abgehoben ist, keine saure Reaction und auf Zusatz von Silbernitrat nicht sofort Trübung zeigen (Bromwasserstoffsäure). Mit dem gleichen Volum concentrirter Schwefelsäure geschüttelt, darf auch nach Ablauf einer Stunde keine braune Färbung (Aethylen- und Amylverbindungen), auch keine gelbe Färbung (Schwefelverbindungen) auftreten.

Physiologische Wirkung. Nach *Rabuteau* (1876—1877) werden Thiere vom Bromäthyl viel rascher betäubt als von Chloroform, und zwar ohne jede vorausgehende Aufregung. Das Bromäthyl wird durch die Lungen rasch und vollständig wieder ausgeschieden; bei mehr als $^1/_2$stündiger Einwirkung gehen Säuger unter Verlangsamung der Circulation zu Grunde. Nach *Wood* (1880) übt das Mittel eine den Herzmuskel direct lähmende Wirkung aus. Während der Narkose sinkt der Blutdruck um 20 bis 30 Mm. *(Bonome* und *Marza)*, steigt aber nach Beendigung der Narkose bald wieder. Bei Kreissenden beobachtete *P. Müller* während der Bromäthylnarkose: Erweiterung der Pupillen, Puls und Respiration nur wenig beeinflusst, und zwar nur gering beschleunigt, ein Aufregungsstadium fehlte. Nach *Asch* tritt die anästhesirende Wirkung, entgegen der des Chloroforms, schon nach ganz kurzer Zeit ein, ist nach $^1/_2$—1 Minute auf der Höhe, geht aber auch rasch vorüber, so dass, wenn die Narkose fortdauern soll, nach Verlauf einer weiteren Minute wieder Bromäthyl zugeführt werden muss. Länger als 10—15 Minuten lässt sich die Narkose nicht gut erhalten, da nunmehr die Wirkung des Mittels nachlässt, die Kranken fühlen jetzt Schmerz, wenn man noch so viel aufgiesst.

Während der Bromäthylnarkose ist das Bewusstsein nicht ganz aufgehoben, der Zustand des Sensoriums ähnelt am meisten dem Halbschlafe; Puls und Respiration sind dabei wenig beschleunigt; die Cornealreflexe, sowie die Reflexe überhaupt sind niemals geschwunden, ein Zurücksinken der Zunge findet daher nie

statt; auch die Muskelspannung bleibt erhalten, ja sie nimmt sogar wie bei unvollkommener Chloroformnarkose etwas zu. Das Erwachen aus der Narkose ist entweder spontan oder auf Anrufen ein ruhiges.

Gerade weil das Bromäthyl das Sensorium nur wenig beeinflusst, gelingt die Narkose damit nur bei passendem Verhalten des Individuums. Nur wenn sich der zu Narkotisirende mit Ruhe und ohne Angst dem Einflusse des Bromäthyls aussetzt, wird dieses die sensible Sphäre intensiver zu beeinflussen fähig sein; ängstliche, sehr erregte Individuen wird man, wenn es sich nicht um ganz kurze Eingriffe, wie Incisionen, handelt, besser chloroformiren. Anderseits schreien Manche auch in der Bromäthylnarkose, ohne dass sie nach dem Erwachen etwas davon wissen.

Anwendung. Nach den bisherigen Erfahrungen ist das Bromäthyl zur Ausführung kleiner Operationen, die Secunden bis einige Minuten dauern, wie Zahnextractionen, Tenotomie, Fingerexarticulationen, Eröffnung von Panaritien, Carbunkel vollkommen brauchbar. Man erzielt die Analgesie, je nach dem Alter des Patienten, mit 5—15—20 Grm. des Mittels, die am zweckmässigsten auf einmal in die mit Impermeabel überzogene Maske, welche man ganz dicht vor Mund und Nase hält, aufgegossen werden. Nach *Szuman* wirken kleine Dosen Cocain vor der Bromäthylnarkose in gleicher Weise günstig, wie Morphiuminjectionen mit nachfolgender Chloroformnarkose. Bei Potatoren versagt das Bromäthyl häufig; in solchen Fällen, ebenso wie wenn im Verlaufe einer Operation sich die Nothwendigkeit einer längeren Dauer der Narkose herausstellt, kann man nach Bromäthyl Chloroform inhaliren lassen. Während des Geburtsverlaufes kann das Bromäthyl während der Austreibungswehen versucht werden, weniger bei Krampfwehen. Bei letzteren bedarf man während der Austreibungsperiode oft 30—50 Grm., und es ist zu bedenken, dass bei Inhalation grösserer Gaben — bis zu 100 Grm. — leicht schwere Luftröhrenkatarrhe, ja selbst Bronchitis auftreten *(P. Müller)*.

Auch für die locale Anästhesie wurde das Mittel wegen seiner in Folge rascher Verdunstung stark abkühlenden Wirkung empfohlen.

Bei Anwesenheit einer Flamme — wenn bei künstlichem Licht operirt wird — zersetzen sich die Dämpfe des Bromäthyls

sehr leicht und es entsteht ein scharfer Bromgeruch im Zimmer. Analoges ist ja auch vom Chloroform bekannt.

Ueber den Werth des Bromäthyls für die Narkose sind die Stimmen noch getheilt. Es wird zugegeben, dass schon 10—15 Ccm. Bromäthyl in 1 Minute Hypnose bewirken können, dabei sind jedoch Muskelspannung und Cornealreflex erhalten; eine eigentliche Narkose ist erst mit 80—100 Ccm. in $^1/_4$—$^3/_4$ Stunden, also sehr langsam zu erreichen, wobei es aber zu einem starken Excitationsstadium kommt und Lähmung des Respirationscentrums zu fürchten ist. Auch wirkt das Bromäthyl direct deletär auf die Blutkörperchen innerhalb der Blutgefässe. Es traten nach der Narkose bei Menschen und Thieren wiederholt blutige Diarrhoen auf *(Thiem)*. Auch nach Beobachtungen von *A. Ebermann, Trojanow, Hirtenhuber, Briston* treten im Beginne der Narkose Excitationszustände auf, doch gehen sie meist rasch vorüber; sie heben ebenfalls hervor, dass der Muskeltonus während der Narkose nicht erloschen ist. *Briston* schildert unter den üblen Nebenwirkungen des Bromäthyls eine Muskelsteifigkeit, die Extensoren oder Flexoren gleichmässig ergreift und selbst zu krampfartigen Contractionen führt. Demnach eignet sich das Bromäthyl für Operationen, bei denen erschlaffte Muskeln erwünscht sind, keineswegs.

Als üble Nebenwirkungen des Bromäthyls werden angeführt: Reizung der ersten Luftwege im Beginne der Inhalationen *(Segond, Bazy)*, Geruch der Exspirationsluft noch 1—2 Tage nach der Narkose nach Knoblauch (Aethylsulfid) oder Phosphor, ferner Erbrechen nach der Narkose. Letzteres wurde nicht selten bei Kindern mit gefülltem Magen beobachtet. Bei Potatoren und Hysterischen folgte in einigen Fällen der tieferen Narkose ein leichter Excitationszustand.

Gegenüber der Angabe, dass sich die Patienten nach der Narkose mit Bromäthyl rasch wieder wohl fühlen, ist die folgende Beobachtung von *Jendritza* von Interesse. Ein 18jähriges Mädchen hatte 24 Stunden nach der zur Zahnoperation benutzten Narkose mit Bromäthyl einen Anfall von Bewusstlosigkeit, der erst $1^1/_2$ Stunden nach Anwendung von Eisumschlägen auf den Kopf nachliess.

Die von *Marion Sims* und von *Roberts* beim Bromäthyl beobachteten Todesfälle müssen nach Durchsicht der Sectionsergebnisse gerade nicht dem Bromäthyl angerechnet werden.

Gurlt berichtet am Chirurgencongress 1894 aus den letzten 4 Jahren 1 Todesfall auf 3662 Narkosen mit Bromäthyl. In

neuerer Zeit ist ein Todesfall bei *Billroth* vorgekommen, es handelte sich um einen Kranken mit starkem Fettherz *(Gleich)*.

Reich theilt folgenden eigenthümlichen Fall mit: Bei einem Kranken, der zu einer Leistendrüsenexstirpation erst 15 Grm. Bromäther und nach $1^1/_2$ Minuten circa 20 Grm. Chloroform erhalten hatte, trat unmittelbar nach der Narkose starkes Erbrechen auf, das in den nächsten Tagen fortdauerte und mit Ikterus, Delirien, Somnolenz zum Tode führte. Die Section ergab acute gelbe Leberatrophie. Der Fall ist unklar, da das Präparat sich als chemisch rein erwies. Auch eine Verwechslung mit Bromäthylen ist in diesem Falle auszuschliessen.

In den Berichten an den Chirurgencongress 1893 melden *Bardeleben* zwei-, *Czerny* und *Ritter* je einmal einen asphyktischen Zustand nach Bromäthylnarkosen, *Busch* hat üble Nachwirkungen gesehen, *Bruns* konnte mehrfach eine Betäubung nicht erzielen. *Terrier* und *Segond* empfehlen die combinirte Anwendung von Aethylbromid mit Aether oder Chloroform. Namentlich soll sich Bromäthyl zur Einleitung der Narkose und Chloroform zur Fortsetzung derselben bei länger dauernden Operationen empfehlen, auch können beide Anästhetica gleichzeitig eingeathmet werden. Doch wissen *Bazy* und *Monod* dem Verfahren keine besonderen Vortheile abzugewinnen. Sämmtliche Chirurgen betonen, dass man, um mit Bromäthyl erfolgreich und gefahrlos narkotisiren zu können, die Eigenthümlichkeiten dieses Anästheticums genau kennen muss, und dass schliesslich ebenso wie beim Chloroform Alles auf die Art der Anwendung ankommt. So plaidirt *Segond* für die Anwendung einer grossen einmaligen Dosis (15 Grm.) von Bromäthyl, um die für kurze Operationen hinreichende Anästhesie zu erreichen. (Soc. de Chirurg. Paris 1894.)

Bis jetzt sind es zumeist die Zahnärzte, welche das Bromäthyl bei Zahnextractionen verwenden.

Vor Verwechslung des Bromäthyls mit Bromäthylen (s. pag. 20) wird gewarnt!

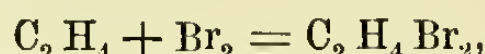
Literatur: *J. Asch*, Therap. Monatsh. 1887, pag. 54. — *A. Langgaard,* Ebenda, pag. 62. — *Julian Scheps,* Inaug.-Dissert. Breslau 1887 (enthält die ältere und fremdländische Literatur verzeichnet). — *Pauschinger,* Münchener med. Wochenschr. 1877. — *Leo Szuman,* Therap. Monatsh. 1888, pag. 155 und 226. — *Hirsch,* Ebenda, pag. 767. — *E. Haffter,* Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte. 1890, 4 und 5. — *Thiem,* Congr. deutscher Chir. zu Berlin. 1890. — *A. Ebermann, Trojanow,* Erfahrungen mit der Bromäthylnarkose. Aus der russisch-chir. *Pirogoff*'schen Gesellsch. Wratsch. 1891, 41; Therap. Monatsh. 1892, pag. 367. — *Hirtenhuber,* Ueber Vortheile und Nachtheile der Bromäthylnarkose. Wiener med. Wochenschr. 1892, 29. — *H. Briston,* Gefahren der Bromäthylnarkose. Therap. Gaz. 16. April 1892. — *Jendritza* (Berlin), Ein Fall von Bromäthylintoxication. Therap. Monatsh. 1892, pag. 152. — *Reich,* Ueber Bromäther und combinirte Bromäthernarkose. Wiener med. Wochenschr. 1893, Nr. 23—28.

Aethylenbromid, $C_2H_4Br_2$, Bromäthylen.

Aethylenum bromatum.

Das Aethylenbromid wurde von *Winkler* als Sedativum und Hypnoticum empfohlen, ohne dass diese Empfehlung Beachtung fand. Im Jahre 1891 versuchte *J. Donath* das Mittel gegen Epilepsie zunächst mit der Begründung, dass ein Theil der nach längerer Verabreichung von Bromkalium auftretenden chronischen Vergiftungserscheinungen durch das Kalium bedingt wird, welches man damit in den Organismus einführt. Er glaubte, dass bei Einführung einer organischen Bromverbindung, welche im Blutkreislauf leicht verbrannt wird, die Wirkung des Broms leichter zur Entfaltung kommen könnte.

Das Aethylenbromid wird dargestellt, indem man in abgekühltes Brom so lange Aethylengas einleitet, bis Entfärbung eintritt. Dabei entsteht durch directe Addition von zwei Atomen Brom an das zweiwerthige Aethylen die gewünschte Verbindung,



$$C_2H_4 + Br_2 = C_2H_4Br_2,$$

das Aethylenbromid, welches 90·9 Procent Brom enthält.

Das Aethylenbromid ist eine leicht bewegliche, farblose, stark lichtbrechende, süsslich schmeckende, chloroformartig riechende Flüssigkeit, die bei 131·5° C. siedet, vom specifischen Gewichte 2·170 bei 20° C., bei 0° C. zu farblosen Krystallen erstarrt, welche bei + 9° C. schmelzen.

Die Verbindung ist chemisch analog dem Aethylenchlorid, $C_2H_4Cl_2$, welches unter dem Namen Liquor hollandicus oder Elaylum chloratum einige Zeit als Anästheticum in Verwendung stand.

Die Erfahrungen, welche *Donath* bei 21 an idiopathischer oder genuiner Epilepsie Leidenden mit der Anwendung von

Bromäthylen machte, ermunterten zu weiteren Versuchen damit. *Donath* hält dafür, dass das Mittel sehr bald dahin wirkt, dass die Krampfanfälle seltener, kürzer und milder werden, dass sie nicht selten die leichteren Formen des petit mal und der Absencen annehmen, ja manchmal in der Abortivform von Muskelzuckungen ohne Bewusstseinsstörungen auftreten. In einem Falle trat eine früher nie bestandene Aura während der Medication mit Aethylenbromid auf, was *Donath* als einen weniger stürmischen Verlauf des Krampfanfalles auffasst. Auch sollen sich die Kranken während dieser Medication rascher nach den Anfällen erholen. Sollte übrigens das Mittel dem Bromkalium an Wirkung nur gleich oder nachstehen, so dürfte es als zeitweiliger Ersatz, wenn mit letzterem aus einem Grunde ausgesetzt werden muss, immerhin brauchbar sein.

Eine viel grössere Bedeutung als wegen seiner therapeutischen Wirksamkeit hat das Präparat wegen seiner Toxicität erlangt. In der Literatur sind zahlreiche Unglücksfälle verzeichnet, die durch Verwechslung des als Anästheticum gebräuchlichen Aethylbromids, C_2H_5Br, mit dem Aethylenbromid, $C_2H_4Br_2$, entstanden sind.

Kollmar berichtet über einen Fall, in dem er in Folge Verwechslung bei der Narkose eines gesunden Arbeiters 40 Grm. Aethylenbromid auf die Maske gegossen hatte, worauf sofort Unruhe, Kehlkopfreiz, aber keine Betäubung eintrat. Die Operation wurde unter Chloroformnarkose beendet. Im Laufe des Tages trat heftiges, unstillbares Erbrechen und am nächsten Tage Tod bei vollem Bewusstsein unter Erscheinungen der Herzschwäche ein. Der Leichenbefund ergab Entzündungen der Schleimhaut der Luftwege, die Magenschleimhaut war gelblich gefärbt und zeigte hellrothe Wulstungen.

Bei innerlicher Darreichung wurde überdies in einigen Fällen starke Reizung der Magenschleimhaut beobachtet. Toxische Erscheinungen wurden nach der Resorption des Mittels nie beobachtet. Einzelne Kranke verbrauchten zusammen bis 30 Grm. des Mittels, ohne dass ein Bromexanthem oder irgend welche Zufälle auftraten.

Anwendung. Innerlich: *Donath* empfiehlt wegen der Unlöslichkeit des Aethylenbromids in Wasser, dasselbe in einer öligen Emulsion suspendirt zu geben. Erwachsenen in Gaben von 1·0—3·0 2—3mal täglich, Kinder von 8—10 Jahren beginnen mit 0·3—0·5. Ausgehend davon, dass 1 Grm. Aethylenum bromatum 38 Tropfen zählt, daher 4 Tropfen etwas mehr als 0·1 Grm., verschreibt *Donath* folgende Formel: *Rp. Aethyleni bromati 5·0*

ad Emuls. oleos. 100·0, Ol. menth. piperit. gutt. 2. Von dieser Emulsion lässt er Erwachsenen 2—3mal täglich 30 Tropfen auf etwa $^1/_3$ Glas Zuckerwasser nehmen (die Verdünnung der Emulsion mit Wasser und Milch ist nothwendig, um Magenreiz zu verhindern) und steigt mit der Dosis ungefähr jeden dritten Tag successive auf 40 Tropfen, dann auf einen Kaffeelöffel (etwa 50 Tropfen) und einen Theelöffel (etwa 70 Tropfen). Die Tagesgabe von einem Theelöffel wurde nie überschritten. Kommt es zu Reizerscheinungen seitens des Magens, so muss die Dosis entweder zeitweilig vermindert werden, oder man setzt zur Emulsion 0·1—0·2 Extr. opii aqu. Auch in Gelatinekapseln, in denen es mit Ol. amygd. dulc. vermischt wird, zu 3 Tropfen auf einer Kapsel, kann es täglich 2—3mal zu 2 bis 4 Kapseln gereicht werden, doch wird es zweckmässig sein, Milch nachtrinken zu lassen.

Literatur: *Jul. Donath*, Aethylenum bromatum, ein neues Mittel gegen Epilepsie. Therap. Monatsh. 1891, pag. 335.

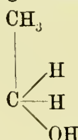
Paraldehyd, $(C_2H_4O)_3$.

Paraldehydum.

Das Paraldehyd wurde von *V. Cervello* auf Grund von Thierversuchen (1881) als ein Mittel zur Anwendung empfohlen, welches in gleicher Weise wie das Chloral hypnotisch wirkt, ohne dessen schädliche Nebenwirkungen namentlich auf das Herz zu entfalten.

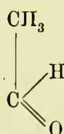
Das Paraldehyd ist nach seiner chemischen Constitution das dreifache Polymere des Acetaldehyds, C_2H_4O, also $(C_2H_4O)_3$. Der chemische Bau und die reactiven Eigenschaften des Acetaldehydes eröffnen uns das Verständniss für jene des Paraldehydes.

Acetaldehyd, auch Aethylaldehyd oder schlechtweg Aldehyd (aus Alkohol dehydrogenatus) genannt, ist eine Zwischenstufe, zu welcher der Aethylalkohol bei seiner Oxydation zu Essigsäure gelangt. Hierbei treten an jenem Kohlenstoffatom des Aethylalkohols, an welchem die alkoholische Hydroxylgruppe OH gebunden ist, zunächst 2 Atome Wasserstoff aus,



Aethylalkohol

wird zu

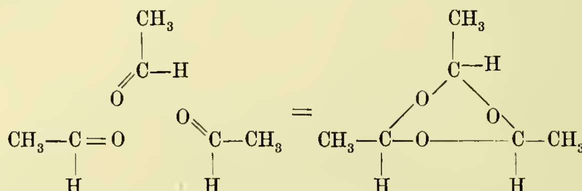


Acetaldehyd

des Weiteren wird der an dem gleichen Kohlenstoffatom noch befindliche H zu Hydroxyl oxydirt, wobei Acetaldehyd zur Essigsäure = $\overset{CH_3}{C}\langle{}^{O}_{OH}$ wird.

Es enthält also Acetaldehyd als Zwischenstufe zwischen Aethylalkohol und Essigsäure um 2 Atome H weniger als der Aethylalkohol und um 1 Atom O weniger als die Essigsäure und kann demgemäss entweder durch Oxydation des Aethylalkohols oder durch Reduction der Essigsäure erhalten werden.

Durch dreifache Polymerisation entsteht aus dem Acetaldehyd das Paraldehyd, es treten also 3 Mol. Acetaldehyd zu 1 Mol. Paraldehyd zusammen. $3(C_2H_4O)$ werden zu $C_6H_{12}O_3$. Möglicherweise, dass diese Polymerisirung unter Lösung der doppelten Bindung des Sauerstoffatomes in der Aldehydgruppe vor sich geht, wonach man sich die Entstehung des Paraldehyds aus 3 Mol. Acetaldehyd graphisch in der nachstehenden Weise versinnlichen kann:



Die eben geschilderte Bildung des Paraldehyds aus Acetaldehyd geht vor sich, wenn man reinen Acetaldehyd bei mittlerer Temperatur mit kleinen Mengen Salzsäure, Schwefligsäureanhydrid, Phosgengas oder Zinkchlorid versetzt. Bei der Darstellung im Grossen wird zumeist die gasförmige Salzsäure verwendet, die Umwändlung geht unter gleichzeitiger Erhitzung des Acetaldehydes vor sich. Aus dem Reactionsproducte, welches neben Paraldehyd geringe Mengen von Salzsäure und unveränderten Acetaldehyd enthält, gewinnt man ersteres durch Abkühlen des Gemenges unter 0° C. Hierbei scheidet sich das Paraldehyd krystallinisch ab. Er wird nun bei gleich niederer Temperatur gesammelt, abgepresst und hierauf sorgfältig destillirt. Mit dem Destillate wiederholt man nun dieses Abscheidungsverfahren so lange, bis die Gesammtmenge des Präparates bei 124° C. übergeht.

Eigenschaften: Das reine Paraldehyd ist eine farblose, eigenthümlich würzig und beklemmend riechende, unangenehm und brennend schmeckende Flüssigkeit, welche bei 124° C. siedet und bei einer Temperatur unter + 10° C. krystallinisch erstarrt, vom specifischen Gewichte 0·998 bei 15° C. 100 Th. Wasser lösen bei 15° C. 10 Th. Paraldehyd. In wärmerem Wasser ist es weniger löslich, es trüben sich also bei gewöhnlicher Temperatur gesättigte Lösungen beim Erwärmen; mit Alkohol und Aether ist es in jedem Verhältniss mischbar.

Wie die auf Anregung von *Schmiedeberg* begonnenen Versuche *Cervello's* lehrten, bewirkt Paraldehyd sowohl bei Kalt- als bei Warmblütern volle Anästhesie und Hypnose, ohne die Athmungsthätigkeit wesentlich zu verringern, bei allzu grosser Gabe erfolgt Tod durch Störung der Athmung. Die Reflexerregbarkeit wird bei Warmblütern erst nach Gaben aufgehoben, welche später den Tod herbeiführen, woraus zu schliessen ist, dass das Paraldehyd analog dem Aethylalkohol in mittleren Gaben auf die Nervencentren überhaupt und vorzugsweise auf das grosse Gehirn, bei grösseren Gaben aber auch auf das Rückenmark, schliesslich auch auf das verlängerte Mark wirkt und das Athmen lähmt. Die hypnotische

Wirkung zeigte eine grosse Aehnlichkeit mit der des Chloralhydrats; doch wird die Athmungshäufigkeit durch Paraldehyd immerhin viel weniger herabgesetzt als durch Chloralhydrat, auch setzt das Paraldehyd den Blutdruck selbst in der tiefsten Narkose nicht merklich herab.

Auf die Schleimhäute der ersten Verdauungswege wirkt Paraldehyd schwach reizend. Die Kranken klagen nach dem Einnehmen über Brennen im Halse, Trockenheit des Schlundes, Durstgefühl. Auch der Verdauungsprocess wird ungünstig beeinflusst. In den Versuchen von *Cramer* bewirkten Paraldehydlösungen von 1:20 eine deutliche Verzögerung der fibrinverdauenden Wirkung des künstlichen Magensaftes, beim Pankreassaft wirkten schon verdünntere Lösungen, 1:80, in gleicher Weise.

Versuche am Menschen ergaben, dass, während bei Frauen bisweilen schon 1 Grm. Paraldehyd per os genommen, beruhigend wirkt, kräftige Männer selbst nach 4 Grm. nicht schliefen. Erwachsenen kann man 10 Grm., auf mehrere Einzelgaben vertheilt, ohne irgend erhebliche Folgen darreichen. Die Resorption des Mittels erfolgt im Magendarmcanal sehr rasch, langsamer vom Mastdarm aus; auch bei subcutaner Anwendung wird es rasch aufgenommen und wirkt schon in kleineren Dosen wie bei innerer Darreichung hypnotisch. Eingeathmet wirkt das Paraldehyd erst nach vorausgegangenem Stadium der Aufregung einschläfernd, doch ist diese Applicationsform therapeutisch nicht verwerthbar, schon wegen der langen Zeit, die man zur Anästhesirung braucht, und auch weil die Dämpfe desselben starke Reize hervorbringen.

Nach *Bókai* wirkt Paraldehyd sowohl nach subcutaner, als auch nach innerer Darreichung, wie nach Einathmung ganz ähnlich wie Amylnitrit auf den vasomotorischen Nervenapparat und es lässt sich zeigen, dass die dadurch bewirkte Gefässlähmung centraler Natur ist. Auch die durch Paraldehyd herbeigeführte Pupillenerweiterung ist centralen Ursprungs, denn sonst könnte sie nicht durch Physostigmin aufgehoben werden. Die profusen Stühle, die sich bei Gebrauch von Paraldehyd einstellen, zeigen, dass dasselbe auch die Darminnervation wesentlich beeinflusst. Die Wirkung desselben auf den die Darmperistaltik hemmenden Nervenapparat ist ähnlich der des Morphium, und *Bókai* ist daher der Ansicht, dass das Paraldehyd bei der die Bleikolik begleitenden Obstipation eine günstige Wirkung äussern dürfte. Die Oxydation des Paraldehyd im Blute scheint nicht rasch vor sich zu gehen, denn *Bókai* konnte es aus dem Blute der damit behandelten Thiere abdestilliren, damit sind die Ansichten Jener (*Limousin, Dujardin-Beaumetz*) widerlegt, welche eine Umwandlung des Paraldehyds zu Aldehyd im Organismus annehmen.

Auf das Blut wirkt Paraldehyd das Oxyhämoglobin vermindernd, also reducirend (*Hennoque*), aber auch Methämoglobin tritt auf (*Quinquaud*).

Nicht nur das Blut der Pflanzenfresser wird durch Paraldehyd schädlich beeinflusst; auch der Hund bekam Poikilocytose und das Blut zeigte das Bild der perniciösen Anämie *(Fröhner)*.

In den Versuchen von *Capelli* und *Brugia* (Arch. per le malat. nervose etc. 1886, I) steigerten 3 Grm. bei Gesunden die Herzkraft und diese Steigerung erfuhr ihr Maximum während der tiefsten Hypnose. Entsteht kein Schlaf, so ist diese Wirkung auf das Herz weniger deutlich. In den peripheren Arterien entsteht allmälig, ähnlich wie bei der Chloralwirkung, eine Abnahme der Resistenz, die sich in bedeutend geringerem Grade auch als Gefässparese auf das Gehirn fortsetzt.

In die ärztliche Praxis wurde das Mittel von *E. Morselli* eingeführt, der es in der Turiner Irrenanstalt bei Kranken mit Manie, acuter Melancholie, hallucinatorischem Wahnsinn, Epilepsie, Hysterie und anderen mit Schlaflosigkeit einhergehenden Krankheitszuständen, auch wenn Herzfehler zugegen waren, anwendete.

Die Athmung wird seltener, tiefer, die Temperatur um einige Zehntelgrade herabgesetzt, die Nierenthätigkeit gesteigert. Im Harne war Paraldehyd nicht nachweisbar, wahrscheinlich wird derselbe zum Theil zu CO_2 und H_2O oxydirt und zum Theil unverändert von den Lungen ausgeschieden. Nur 2—3mal unter 350 Fällen wurde Nausea, nur einmal bei einer Hysterischen Erbrechen beobachtet.

Während *Morselli* keine üblen Nachwirkungen beobachtete, berichtete Prof. *O. Berger* über solche, und zwar beobachtete er schlechten Geschmack, Ueblichkeiten, Brechneigung, Schwindel und Unruhe nach dem Erwachen. Die Nierenthätigkeit findet *Berger* manchmal vermindert. Bei fortgesetztem Gebrauch tritt Gewöhnung ein *(Peretti, Berger)*. Magen- und Darmstörung trat auch bei längerem Gebrauch nicht auf. Steigerungen der Dosis über 4·0 Grm., sogar bis auf 12·0 Grm., wirkten nur ausnahmsweise besser, dagegen traten dabei Kopfschmerz, Uebelkeit, Rauschzustände ein.

Wegen seines im Allgemeinen geringen Einflusses auf die Athmung und auf den Blutdruck kann Paraldehyd auch bei Emphysem und Bronchitis, ferner bei Myocarditis und Klappenfehlern angewendet werden. Doch ist in diesen Fällen Vorsicht in der Anwendung nöthig (s. die Contraindication). *J. Peretti* constatirte bei einigen sonst reinlichen Kranken während des Gebrauches constantes Bettnässen und *Langreuter*

vor Eintritt des Schlafes leichte Congestionen, Schwindel, Nackensteifigkeit, Schwere in den Beinen.

Eine unangenehme Nebenwirkung des Paraldehyds wird durch dessen eigenthümlichen Geruch bedingt. Da das Mittel zum Theil durch die Lunge wieder ausgeathmet wird, so nimmt auch die Exspirationsluft diesen Geruch nach 12—24, selbst erst nach 36 Stunden an, in Folge dessen ein Individuum im Stande ist, die Atmosphäre eines Schlafsaales durch üblen Geruch zu verpesten. Auch wegen des üblen Geschmackes weigern sich manchmal Patienten, namentlich Frauen, das Mittel öfter zu nehmen, zumal der Geschmack bisweilen noch am folgenden Morgen wahrnehmbar ist.

Die wichtigsten Unterschiede in der Wirkung zwischen Chloral und Paraldehyd sind: 1. Das Chloral beeinflusst die Herzthätigkeit sowohl als die Athmung viel intensiver, indem die Wirkung desselben auf das verlängerte Mark sich schon bei vergleichsweise geringerer Dosis geltend macht, als beim Paraldehyd. Das Paraldehyd kann daher als Hypnoticum auch bei Krankheiten des Herzens und der Athmungsorgane angewendet werden. 2. Das Excitationsstadium macht sich beim Paraldehyd vor Eintritt der Hypnose stärker geltend als beim Chloral. 3. In der hypnotisirenden Wirkung entsprechen sich ungefähr 2·5 Grm. Chloral und 6·0 Grm. Paraldehyd.

Chloral führt nach längerem Gebrauche den Tod bei Kaninchen durch katarrhalische Pneumonie, Paraldehyd durch fettige Entartung der Leber herbei. Längerer Gebrauch beider Mittel bewirkt geringe fettige Entartung der Leber *(Bókai)*.

Contraindicirt ist das Mittel bei entzündlichen Vorgängen im Magen und Oesophagus; durch Reizung der Magenschleimhaut können Brennen im Magen, Uebelkeiten, Erbrechen vorkommen *(Rank, Berger, Desnos)*; bei intestinalen Störungen wirkt es durch Lähmung des Hemmungscentrums für den Darm schädlich; ferner bei vorgeschrittener Phthise mit Betheiligung des Kehlkopfes; in letzteren Fällen bewirkt der Reiz auf die erkrankte Schleimhaut Husten, Erbrechen und grosse Aufregung *(v. Noorden)*. Auch bei Patienten, die an Dyspnoe leiden, die Prädisposition zu asphyktischen Zuständen haben, bei denen das Respirationscentrum

geschwächt ist, kann die sonst nur geringe, die Respirationsfrequenz herabsetzende Wirkung des Paraldehydes zu Dyspnoe und schwerem Collaps führen. Bei bestehenden Schmerzen ist die Wirkung des Paraldehyds geringer als die von Opium und selbst die von Chloral *(Ranke)*.

Wie Beobachtungen von *Eickhold, Sommer* u. A. zeigen, bewirkt auch Paraldehyd, allerdings nach etwas längerem Gebrauche, Kopfcongestionen und vasoparalytische Zustände ähnlich dem Chloral.

Sommer hat bei einem 18jährigen Patienten, der 6 Tage lang je eine Dosis von 4 Grm. genommen hatte, am 7. Tage, wenige Minuten nach dem Genusse einer Flasche Bier, eine halbe Stunde anhaltende dunkelscharlachrothe Injection der Haut fast des ganzen Kopfes, des Halses, des Rückens und der hinteren Fläche der unteren Extremitäten, zum Theil auch der Brust, des Unterleibes und der oberen Extremitäten beobachtet. Versuchsweise wurde am nächsten Abend noch einmal Paraldehyd und am folgenden Tage eine kleine Quantität Alkohol gereicht, und zwar mit derselben Wirkung.

v. Krafft-Ebing empfiehlt das Mittel namentlich bei Neurasthenischen und Hysterischen, wo gegen anderweitige Schlafmittel vielfach Idiosynkrasien bestehen, ferner bei chronischen Nervenleiden.

Wird Paraldehyd jedoch anhaltend in abnorm hohen Dosen gegeben, so bringt es dem Organismus ebenso wie Morphium-, Chloral- und Alkoholmissbrauch grossen Schaden.

v. Krafft-Ebing berichtet, dass sich ihm ein Patient vorstellte, der über Jahresfrist wegen neurasthenischer Beschwerden und Schlaflosigkeit täglich 35·0 Paraldehyd zu verzehren pflegte und von dessen Gebrauch befreit zu werden wünschte, weil er Tremor der Hände, Abnahme des Gedächtnisses und der geistigen Frische bemerkte, welche Symptome auch thatsächlich vorhanden waren. Der blasse, aufgedunsene, anämische, aber zugleich fettreiche, geistig abgestumpfte, in seinem Muskeltonus herabgesetzte Mann machte den Eindruck eines in chronischer Intoxication befindlichen, dem Alkoholismus nahestehenden Patienten.

In einem anderen Falle, den *v. Krafft-Ebing* mittheilt, führte der Missbrauch des Mittels zu Paraldehyddelirium.

Eine 27jährige, neurasthenische Dame wurde durch Paraldehyd vom Chloralmissbrauche geheilt Nach einjährigem Gebrauche von Paraldehyd langte sie bei enormen Dosen dieses Mittels an (30—40 Grm. pro die) und laborirte an den Folgen dieses Missbrauches (riecht stark nach Paraldehyd, bleich, aufgedunsen, starker Tremor der Zunge und Hände, Hitzegefühl im Kopfe, Globus, Beengungs- und Angstgefühl in den oberen Partien des Brustkorbes). Inmitten der allmäligen Entziehung des Mittels bis zur medicinisch zulässigen Dosis von 10 Grm. traten heftige Delirien und epileptiforme Anfälle auf, die beiläufig eine Woche anhielten und durch grosse Opiumdosen beschwichtigt wurden.

Das Hauptgebiet für die therapeutische Anwendung des Paraldehyds als Sedativum und Hypnoticum bilden die nervöse Schlaflosigkeit bei den verschiedenen functionellen und anatomischen Erkrankungen des Centralnervensystems, ferner die epileptischen Angstzustände und die Aufregungszustände bei Delirium tremens. Dabei ist Ungestörtsein des Kranken, möglichste Ruhe in seiner Umgebung eine Hauptbedingung für den Eintritt des Schlafes. —

Dosirung: Nach dem Deutschen Arzneibuch, III. Ausgabe: *5·0 pro dosi! ad 10·0 pro die!* Innerlich zu 1·0—2·0 pro dosi als Sedativum, 3·0—6·0 als Hypnoticum, in 3—5procentiger wässeriger Lösung. Bei Geisteskranken gelten 3·0—4·0 als kleine, 6·0—8·0 als mittlere, 10·0—12·0 als grösste Dosis *(E. Konrád)*. Als Klysma 5·0—10·0 mit Gummimixtur.

Es ist zweckmässiger, wenn die gewöhnliche Dosis (3·0—4·0) nach 5 Minuten keinen Schlaf hervorbringt, eine zweite gleiche Dosis zu verabreichen, als gleich mit einer grösseren zu beginnen *(Strahan)*.

Darreichungsart: Mit Olivenöl gemischt und Zusatz einiger Tropfen ätherischen Oeles, als Emulsion oder in wässeriger Lösung mit bitterem oder aromatischem Pflanzensyrup (Citronenessenz), auch in spirituöser Lösung mit Rum.

1. Paraldehydi 50·0
   Ol. menth. pip. gtt. X.
   Ol. oliv. q. s. ad volum 100 Ccm.
   6—10 Ccm. der Flüssigkeit auf einmal zu nehmen.
   Langreuter.

2. Paraldehydi 2·0—4·0
   Mixt. gummos. 60·0
   Syr. cort. aurant. 30·0
   M. D. S. Auf einmal zu nehmen.
   O. Berger.

3. Paraldehydi
   Pulv. gumm. mim. aa. 18·0
   Aq. dest. 150·0
   Syr. cort. aurant. 30·0
   M. f. emulsio, jeder Löffel enthält 1·5 Grm. Paraldehyd.
   S. 2 Löffel auf einmal zu nehmen.
   Emulsio Paraldehydi.
   O. Berger.

4. Paraldehydi 20·0
   Spir. vini rect. (90%) 100·0
   Syr. simpl. 75·0
   Tinct. Vanillae 5·0
   M. D. 10 Grm. der Mixtur entsprechen 1 Grm. Paraldehyd.
   S. 2 Esslöffel pro dosi in Zuckerwasser zu nehmen.
   Yvon.

5. Paraldehydi 3·0—5·0
   Aq. dest. 100·0
   Syr. cort. aur. 10·0
   M. D. S. Die Hälfte auf einmal zu nehmen.

6. Paraldehydi 5·0
   Mucilag. gumm. arab.
   Aq. dest. aa. 100·0
   Als Klysma.
   August Lindner.

Literatur: *V. Cervello*, Ueber die physiologische Wirkung des Paraldehyds. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1882, XVI, pag. 265. — *J. Peretti*, Ueber die schlafmachende Wirkung des Paraldehyds. Berliner klin. Wochenschr. 1883, 40. — *Langreuter*, Ueber Paraldehyd und Acetalwirkung bei Geisteskranken. Centralbl. f. Nervenhk. 1883, 15. — *Enrico Morselli* (Turin), Paraldehyd als Hypnoticum und Sedativum bei Geisteskranken. Irrenfreund. 1883, 3. — *Bergesio* und *Mosso*, Contribuzione allo studio della circolazione cerebrale. Giornale dell' Accadem. di med. di Torino. 1884. — *C. v. Noorden*, Paraldehyd als Schlafmittel. Centralbl. f. klin. Med. 1884, 12. — *E. Konrád*, Ueber die hypnotische und sedative Wirkung des Paraldehyds bei Geisteskranken. Orvosi Hetilap. 1884, 37. — *A. Bókai* und *L. Barcsi*, Paraldehyd, Chloralhydrat, Metaldehyd. Pester med.-chir. Presse. 1885, 37, 38, 44; 1886, 25, 26. — *S. A. K. Strahan*, Paraldehyde. The Lancet. 12. März 1887. — *v. Krafft-Ebing*, Ueber Paraldehydgebrauch und -Missbrauch, nebst einem Falle von Paraldehyddelirium. Zeitschr. f. Therap. 1887, 7. — *Fröhner*, Berliner klin. Wochenschr. 1887, Nr. 37. — *August Cramer*, Untersuchungen über Einwirkung einiger der gebräuchlichsten Schlafmittel auf den Verdauungsprocess. Therap. Monatsh. 1888, pag. 359. — *Rehm*, Zeitschr. f. Psychiatr. 1888, XLIV, pag. 490. — *Jastrowitz*, Deutsche med. Wochenschr. 1889, Nr. 33. — *Mackenzie*, Brit. med. Journ. 1891, pag. 1255. — *R. Friedländer*, Paraldehyd. Therap. Monatsh. 1893, pag. 144.

Chloralammoniak, $CCl_3-CH<\begin{matrix}OH\\NH_2\end{matrix}$.

Chloralamid, Chloralammonium.

Das Chloralammoniak wurde von *Nesbitt* als ein Ersatzmittel des Chloralhydrates mit der Begründung empfohlen, dass es die Herzthätigkeit nicht so schädlich wie dieses beeinflusse.

Das Chloralammoniak entsteht als Additionsproduct von Chloral und Ammoniak, wenn man trockenes Ammoniakgas in eine Lösung von Chloral in Chloroform einleitet. Nach dem Abdunsten des Chloroforms bleiben farblose Nadeln von 82—84° Schmelzpunkt, die sich in kaltem Wasser nahezu kaum lösen und durch heisses Wasser in Chloroform und Ammoniumformiat zerlegt werden; in Alkohol und Aether sind sie leicht löslich.

Langgaard fand das Präparat schon in kaltem Wasser unter Zersetzung löslich. Aber auch in einem trockenen, gut verschlossenen Glase zersetzte es sich nach längerem Aufbewahren, es roch nach Ammoniak und Chloroform.

Das Mittel zeigte in den Versuchen *Langgaard's* an Kaninchen zwar deutliche hypnotische Wirkung, jedoch selbst in Dosen, die einen nicht tiefen und kurzen Schlaf bewirkten, machte sich starke Erniedrigung des Blutdruckes geltend.

Ueber die therapeutische Verwendung des Mittels, welches in Gaben von 1—4 Grm. hypnotisch wirken soll, liegen noch keine Nachrichten vor, denn Alles, was in der Literatur über Chloralamid berichtet wird, bezieht sich nicht auf dieses, sondern auf Chloralformamid (s. d.).

Erhitzt man das Chloralammoniak auf 100° C., so entsteht daraus durch Wasserabspaltung Chloralimid, $CCl_3-C<\begin{matrix}H\\NH\end{matrix}$; auch dieses in Wasser wenig, in Alkohol und Aether leicht lösliche Präparat wurde als Hypnoticum zu 1—4 Grm. empfohlen.

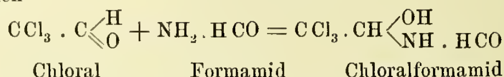
Literatur: *W. B. Nesbitt*, Chloralammonium — Trichloramidethylic Alkohol. Therap. Gaz. 1888, pag. 88. — *E. A. Langgaard*, Ueber einige neue Schlafmittel, Chloralammonium. Therap. Monatsh. 1889, pag. 515. — *Merck's* Jahresber. f. d. Jahr 1889.

Chloralformamid, $CCl_3 . CH\langle{}^{OH}_{NH . HCO}$

Chloralum formidatum (fälschlich Chloralamid).

Das Chloralformamid, eine durch Vereinigung von Chloral und Formamid entstehende Verbindung, wurde von *v. Mering* als ein Schlafmittel empfohlen, welches vor dem Chloralhydrat die Vortheile darbieten soll, dass es die Athmung und Herzthätigkeit nicht schädlich beeinflusst, den Blutdruck nicht herabsetzt, ferner auf die Magenschleimhaut nicht reizend einwirkt.

Die Vereinigung des Chlorals (wasserfreien Chloralhydrats) mit dem Formamid, $NH_2 HCO$, einem Ammoniak, in welchem 1 Atom H durch den einwerthigen Rest Formyl, HCO, substituirt ist, geschieht entsprechend dem bekannten Verhalten der Aldehyde, wonach diese unter Lösung der doppelten Bindung des Sauerstoffatoms in der Aldehydgruppe mit Ammoniak Additionsproducte bilden



$$CCl_3 . C\langle{}^{H}_{O} + NH_2 . HCO = CCl_3 . CH\langle{}^{OH}_{NH . HCO}$$

Chloral — Formamid — Chloralformamid

Darstellung. Nach dem von der chemischen Fabrik vormals E. Schering patentirten Verfahren wird das Chloralformamid dargestellt, indem man 147 Theile wasserfreies Chloral und 45 Theile Formamid bei gewöhnlicher Temperatur in einer Porzellanschale zusammenmischt. Nach kurzem Umrühren werden die beiden Flüssigkeiten, welche im Anfang sich zu mischen keine Neigung zeigen, unter erheblicher Selbsterwärmung klar. Nach dem Erkalten wird das Krystallisiren entweder durch Reiben mit einem Glasstabe an der Wand des Gefässes oder durch Hineinwerfen eines Kryställchens von Chloralformamid beschleunigt. Auch das Festwerden der flüssigen Mischung erfolgt unter Wärmeabgabe. Die erkaltete und festgewordene Masse wird schliesslich aus Wasser oder 30procentigem Alkohol umkrystallisirt. Da die wässerige Lösung des Chloralformamids schon wenig über 60° C. hinaus unter Rückbildung von Chloral und Formamid zerlegt wird, so ist beim Umkrystallisiren eine Erwärmung über jene Temperatur zu vermeiden.

Das Chloralformamid stellt weisse, glänzende, harte Kryställchen dar, die bei 114—115° C. schmelzen, sich langsam in 20 Theilen kalten Wassers, rascher in 1·5 Theil 96procentigen Alkohol lösen. Beim Versuche, es zu destilliren, zerfällt das Chloralformamid in seine Componenten, ebenso beim Erwärmen in wässeriger Lösung bei einer Temperatur über 60° C. (s. oben). Das Mittel schmeckt milde, schwach bitter, keineswegs ätzend. Als Identitätsreaction dient am besten die Prüfung des Schmelzpunktes. Vom Chloralhydrat unterscheidet es sich durch seine geringere Löslichkeit im Wasser und durch das Fehlen eines eigenthümlichen Geruches.

Zur Prüfung auf Reinheit dienen folgende Reactionen: Bestimmung des Schmelzpunktes und der Löslichkeit im Wasser. Die wässerige Lösung reagirt ganz schwach sauer. Die Lösung von Chloralformamid in 9 Theilen Weingeist darf Lackmuspapier nicht röthen (freie Ameisensäure, Salzsäure als Zersetzungsproducte des Präparates). Die nämliche alkoholische Lösung soll sich auf Zusatz von Silbernitratlösung nicht sofort verändern; nach einiger Zeit tritt jedoch auch bei reinen Präparaten eine röthliche Färbung in Folge von Reduction des Silbernitrates ein. Erhitzt soll es sich ohne Rückstand verflüchtigen.

Nach den Thierversuchen von *Kny* bewegt sich der Unterschied zwischen dem normalen Blutdruck und dem Druck nach interner oder intravenöser Application von Chloralformamid innerhalb der Grenzen, wie sie beim normalen Schlaf vorkommen; demgemäss wird also durch das Mittel im Gegensatz zum Chloralhydrat die Herzthätigkeit nur in sehr geringem Masse beeinflusst. Er hält dafür, dass in der Blutbahn das Chloralformamid durch das freie Alkali des Blutes langsam in Chloral und Ammoniumformiat zerlegt wird, wodurch nur eine kleine Quantität Chloral auf einmal zur Wirkung gelangt; anderenfalls soll das Formamid wie alle Körper der NH_2-Gruppe auf das Gefässcentrum in der Medulla erregend und damit den Blutdruck steigernd, wirken. Auch *Reichmann* und *Halász* beobachteten keine schädliche Einwirkung des Mittels auf den Blutdruck.

Langgaard gelangt jedoch auf Grund seiner Versuche zum Schlusse, dass das Chloralformamid den Blutdruck recht bedeutend beeinflusst, auch auf das Athmungscentrum verlangsamend wirkt, und dass sich die Abnahme der Gefässspannung schon bei den schwächeren Graden der Wirkung, und zwar wenige Minuten nach Eingabe des Mittels,

bemerkbar macht. Möglich, dass sich die Blutdruckserniedrigung nach Chloralformamid allmäliger und langsamer entwickelt, wie nach Chloralhydrat, doch räth er, auch mit diesem Mittel in der Anwendung bei Herzkranken vorsichtig zu sein. *v. Mering* und *v. Zuntz* betonen jedoch gegenüber *Langgaard*, dass sie in ihren Versuchen nicht nur Schlaf, sondern vollständige Anästhesie erreichten, ohne dass ein Abfall des Blutdruckes zu Stande gekommen wäre, und dass der Abfall der Athmung, welchen *Langgaard* beobachtete, schon allein durch den Wegfall der Reize während des Schlafes zu erklären ist.

Nun berichten allerdings *Reichmann, Lettow, Halász, Hagen* und *Hüfler*, dass sie Chloralformamid schlaflosen Herzkranken, zum Theil solchen mit ausgesprochener Compensationsstörung mit sehr gutem Erfolge verabreicht haben; hingegen beobachtete *Robinson* bedenkliche Nebenwirkungen des Mittels auf die Circulation.

Die schlaferzeugende Wirkung des Chloralformamids ist nach den Angaben der meisten Autoren qualitativ identisch und etwas geringer als die des Chloralhydrates. Nach *Liebreich* beruht die Wirksamkeit des Chloralformamids einzig und allein auf dem Chloral, das bei der Spaltung im Körper frei wird. Das Formamid betrachtet er als eine indifferente Componente. Zum gleichen Urtheil gelangen *Mairet* und *Bosc* auf Grund von Thierversuchen.

Nach *Kny* und *Langgaard* wirken 2 Grm. Chloralhydrat ungefähr so stark hypnotisch wie 3 Grm. Chloralformamid; der Eintritt des Schlafes schwankt zwischen $^1/_2$—3 Stunden, es wirkt also letzteres langsamer. Die Dauer des Schlafes schwankt zwischen 2—9 Stunden. Es wirkt am sichersten bei der einfachen nervösen Schlaflosigkeit, doch auch bei Leiden mit nicht heftigen Schmerzen, bei mässigem Hustenreiz, bei Psychose ohne hochgradige Erregung, bei Delirium potatorum, Neurasthenie, Hysterie waren die Erfolge befriedigend. Nach *Manchot* bewährt sich das Mittel in Tagesgaben von 6—9, unter Umständen 12 Grm. bei Delirium tremens potatorum und dem chronischen Alkoholismus besser, wie alle anderen hypnotischen Mittel.

Ueble Nach- und Nebenwirkungen des Mittels sind im Allgemeinen selten. *Hagemann, Strauss, Alt, Umpfenbach, Genersich, Schaffer* berichten über Auftreten von Schwindel, von rauschähnlichem Zustande, selbst Collaps, Brechreiz; auch soll das Mittel ungleichmässige Wirkung entfalten. *Umpfenbach* beobachtete überdies in 4 Fällen nach Anwendung von Chloralformamid, vorübergehende cyanotische Verfärbung der Haut des Gesichtes, der Hände und der Füsse, leichte Oedeme von kurzer Dauer, ferner *Manchot* das Auftreten eines masernähnlichen Exanthems an Rumpf und Gliedern, wie sie in ähnlicher Art nach Chloralhydrat gesehen wurden; *Pye-Smith* glaubt, eine acute allgemeine Dermatitis als specifisches Chloralformamidexanthem auffassen zu müssen. Bei der Section eines Mannes, der an uncomplicirtem Delirium zu Grunde ging, und der das Mittel durch längere Zeit in starken Dosen genommen hatte, fand *Manchot* eigenthümliche degenerative Veränderungen am Herzen und in den Nieren, welche an jene erinnerten, die als Nachwirkung des Chloroforms und Chloralhydrats bekannt sind. Thatsächlich konnte bei Kaninchen, welchen Chloralformamid subcutan injicirt wurde, in vielen Fällen eine vorübergehende Albuminurie erzeugt werden. Von grösster Wichtigkeit ist aber der Befund, dass beim Menschen schon nach zwei arzneilichen Gaben Chloralformamid Traubenzucker im Harn vorkommt, und zwar trat in den Beobachtungen *Manchot's* die Melliturie in 25·2 Procent der Fälle auf. Gewöhnung an das Mittel wurde bisher nicht beobachtet.

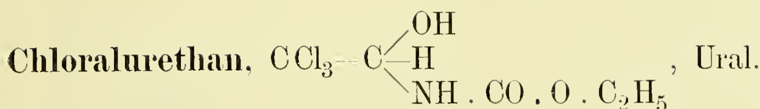
Die Häufigkeit der Melliturie nach Chloralformamid steigt mit der Dosis. Nach 3 Grm. wurde nur 1mal Zucker gefunden; nach 6 Grm. in 45 Fällen 3mal, nach 9 Grm. in 69 Fällen 27mal, nach 62 Grm. in 2 Fällen 2mal. Von 36 Fällen, die er quantitativ in dieser Weise genau untersuchte, hatten 21 einen Zuckergehalt von 0·2—0·5 Procent. Meist ist die Melliturie nach Chloroformamid von kurzer Dauer und geringer Intensität (1—$3^1/_2$ Tage, Spuren bis $2^1/_2$ Procent); nur in einem Falle wird nach dem Aussetzen des Mittels eine Zuckerausscheidung von 30tägiger Dauer beobachtet. Von der Dosis sind Dauer und Intensität unabhängig; für dieselbe scheinen Verschiedenheiten der individuellen Disposition massgebend zu sein. Nach kleinen Dosen traten bisweilen relativ intensive Grade der Melliturie auf und umgekehrt.

Dosirung. Als Schlafmittel innerlich 2—4 Grm. $1^1/_2$ Stunden vor dem Schlafengehen in Pulverform (mit Elaeosacch. foeniculi 1·0

als Corrigens) oder in wässeriger Lösung (mit 5 Tropfen Salzsäure auf 70·0 Wasser), auch in Bier oder Wein. *Lettow* empfiehlt die Anwendung per Clysma *(Chloralformamid 3·0, Acid. muriat. dilut. gutt. II, Spir. vin. 1·0, Aq. destill. 100)* als am sichersten wirkend. Als subcutane Injection: Chloroformamidi 0·8, Aq. destill. 20·0. 1 Ccm. enthält 0·04 Chloralformamid. 1—2 Spritzen genügten gegen Schmerzen bei Rectumcarcinom *(E. Schmidt)*.

Das Deutsche Arzneibuch gibt als grösste Einzelgabe 4 Grm., als grösste Tagesgabe 8 Grm. an.

Literatur: *Hagen* und *Hüfler*, Ueber die schlafmachende Wirkung des Chloralamids. Münchener med. Wochenschr. 1889, 30. — *Ed. Reichmann*, Ueber Chloralamid, ein neues Schlafmittel. Deutsche med. Wochenschr. 1889, 31. — *E. Peiper*, Ebenda. Nr. 32. — *Lettow*, Ueber Chloralamid als Hypnoticum. Inaug.-Dissert. Greifswald 1889. — *S. Rabow*, Centralbl. f. Nervenhk. 1889, 15. — *Hagemann* und *Strauss*, Berliner klin. Wochenschr. 1889, 36. — *K. A.*, Ebenda. Nr. 36. — *Halász*, Wiener med. Wochenschr. 1889, 38 und 39. — *E. Kny*, Chloralformamid, ein neues Schlafmittel. Therap. Monatsh. 1889, pag. 345. — *A. Langgaard*, Ueber einige neue Schlafmittel. Ebenda. 1889, pag. 461. — *J. v. Mering* und *N. Zuntz*, Ueber die Wirkung des Chloralamids auf Kreislauf und Athmung. Ebenda. 1889, pag. 565. — *O. Liebreich*, Ueber Chloralsubstitutionsmittel. Ebenda, pag. 568. — *Robinson*, Zur klinischen Würdigung des Chloralhydrats und Somnals. Deutsche med. Wochenschr. 1889, 49. — *Umpfenbach*, Zur Sulfonal- und Chloralamidtherapie. Therap. Monatsh. Februar 1890; Chloralamid bei Geisteskranken. Ebenda. October 1890. — *Mairet* und *Bosc*, Ueber die physiologische Wirkung des Chloralamids. Journ. des sociétés scientifiques. 1890, 27—29. — *D. R. Patterson*, Lancet. 1889, pag. 849; *W. Hall White*, Brit. med. Journ., pag. 1329. Beide referirt in Therap. Monatsh. 1890, pag. 90. — *G. L. Peabody*, The med. Record. 16. November 1889. Referat in Therap. Monatsh., pag. 136. — *S. A. V. Straham*, The Lancet. 15. Februar 1890. Referat in Therap. Monatsh., pag. 138. — *E. Schmidt*, Méd. moderne. 1890, 16. — *G. Genersich*, Orvosi Hetilap. 1890, Nr. 14 und 15. — *Pye-Smith*, The Brit. med. Journ. 1890, 545. — *P. Näcke*, Allg. Zeitschr. f. Psychiatr. XLVII. — *John Gordon*, Brit. med. Journ. 16. Mai 1891. — *C. Manchot*, Ueber Melliturie nach Chloralamid. Aus dem Krankenhause zu Hamburg-Eppendorf. *Virchow's* Archiv. 1894, CXXXVI, pag. 368.



Chloralurethan, $CCl_3-C\begin{matrix}\diagup OH\\ -H\\ \diagdown NH.CO.O.C_2H_5\end{matrix}$, Ural.

Uralium.

Das Ural, ein Additionsproduct von Chloral und Urethan, wurde von *Poppi* im Jahre 1888 als Ersatzmittel des Chloralhydrates mit der stereotypen Begründung empfohlen, dass ihm die unangenehmen Nebenwirkungen des letzteren abgehen. Mit Recht bemerkt *Langgaard:* „Es war mir nicht recht verständlich, wie die gefässlähmende Wirkung einer Substanz durch die Combination mit einer anderen, welche keinen nachweislich erregenden Einfluss auf das Gefässnervencentrum ausübt, aufgehoben werden soll." Thatsächlich entsteht bei der Vereinigung des Chlorals mit dem Urethan ein Mittel, welches, wie die Thierversuche *Langgaard's* lehren, weniger sicher schlaferregend als das Chloralhydrat wirkt, mit diesem aber die Wirkung auf das Gefässnervensystem theilt. Ueberdies wirkt es bei verschiedenen Thieren derselben Art ungleich, was wohl auf die geringe Löslichkeit und Resorbirbarkeit des Mittels zu beziehen sein dürfte.

Man erhält das Chloralurethan durch Auflösen von Urethan in wasserfreiem Chloral bei gewöhnlicher Temperatur oder von Chloral in geschmolzenem Chloralhydrat. Setzt man einer solchen Lösung concentrirte Salzsäure zu, so erstarrt sie innerhalb 24 Stunden zu einer in Wasser unlöslichen Masse. Dieselbe wird zunächst mit concentrirter Schwefelsäure behandelt, dann mit Wasser gewaschen, wobei ein Oel resultirt, das später krystallisirt *(B. Fischer)*.

Das Chloralurethan ist in kaltem Wasser fast unlöslich; in kochendem Wasser wird es in Chloral und Urethan gespalten. Alkohol und Aether lösen es leicht; durch Wasser wird es aus diesen Lösungen wieder abgeschieden. In kochendem Wasser zersetzt sich das Mittel in seine Componenten. Das Gleiche ist theilweise der Fall, wenn man das Mittel auf 100° C. erhitzt. Nichtsdestoweniger wird der Schmelzpunkt des Chloralurethans bei 103° C. angegeben.

Die Thierversuche von *Langgaard* zeigen zunächst, dass das Mittel bei verschiedenen Thieren sehr ungleich hypnotisch und den Blutdruck deutlich herabsetzend wirkt. Bei einem 1750 Grm. schweren Kaninchen, welches 1·5 Grm. Chloralurethan in den Magen erhielt, war erst nach 40 Minuten schwache Hypnose eingetreten, aber schon 10 Minuten nach Eingabe des Mittels war der Blutdruck von 100 bis auf 50 Mm. gesunken. Die Reflexe waren während der ganzen Versuchsdauer erhalten.

C. Hübner und *G. Sticker* fanden die Wirkung des Mittels bei Phthisikern, Nervenkranken ähnlich der des Aethylurethan, jedoch als Hypnoticum noch weniger zuverlässig und nachhaltig.

Raimondi und *Giullini* fanden es bei starker Insomnie Geisteskranker in kleinen Mengen unzuverlässig und empfehlen es in Dosen von 4—5 Grm., und zwar wegen mangelnder Nebeneffecte nur da, wo Chloralhydrat entschieden contraindicirt ist. Allerdings steht diese Empfehlung mit den Ergebnissen der Thierversuche in directem Widerspruche. Das Mittel ist übrigens bisher nur wenig geprüft.

Dosirung. Als Hypnoticum 1·5—3·0 pro dosi in Oblaten oder in alkoholhältiger Lösung.

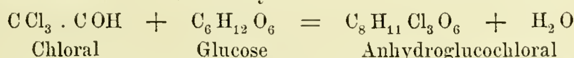
Literatur: *Poppi*, Riforma med. 1888, Nr. 81. — *A. Langgaard*, Ueber einige neuere Schlafmittel, Chloralurethan. Therap. Monatsh. 1889, pag. 515. — *C. Raimondi* und *B. Giullini*, Sui nuovi ipnotici. Gazz. lombard. 1892, Nr. 8—11. — *M. Jasiewicz*, De la médication hypnotique. Les nouv. remèdes. 1893, pag. 558.

Chloralose, $C_8H_{11}Cl_3O_6$, Anhydrogluco-Chloral.

A. Hefften zeigte im Jahre 1889, dass, wenn man Glucose mit Chloral bei 100° C. zusammenbringt, sich diese beiden Substanzen unter Wasseraustritt vereinigen. Er fand auch, dass hierbei zwei isomere oder polymere Körper der Formel $C_8H_{11}Cl_3O_6$ entstehen, deren einer sich im kalten Wasser schwer, der andere gar nicht löst, und dass die erstere Verbindung schon in sehr kleinen Mengen deutliche giftige Wirkungen zeigt, die von der Chloralwirkung ganz verschieden waren.

Den ersten in Wasser schwer löslichen Körper führten *Hanriot* und *Richet* unter dem Namen Chloralose als Hypnoticum in die medicinische Praxis ein.

Man erhitzt gleiche Theile wasserfreien Chlorals und trockenen Traubenzuckers eine Stunde lang auf 100° C. Dabei verbinden sich beide Substanzen unter Wasseraustritt zu einem Anhydrid:



$$\underset{\text{Chloral}}{CCl_3 . COH} + \underset{\text{Glucose}}{C_6H_{12}O_6} = \underset{\text{Anhydroglucochloral}}{C_8H_{11}Cl_3O_6} + H_2O$$

Nach dem Erkalten wird das Reactionsproduct mit wenig Wasser, dann mit siedendem Aether behandelt. Der Verdampfungsrückstand aus den ätherischen Auszügen wird zunächst zur Verjagung des überflüssigen Chlorals mit Wasserdampf destillirt. Aus der nun zurückbleibenden Substanz isolirten *Hanriot* und *Richet* durch successive Krystallisation einen in kaltem Wasser wenig, in warmem Wasser, sowie in Alkohol leichter löslichen „α-Körper“, den sie Chloralose nennen und einen selbst in heissem Wasser schwer löslichen „β-Körper“, die der ersteren isomere oder polymere Parachloralose.

Die Chloralose, deren Ausbeute im Ganzen etwa 3 Procent beträgt, bildet farblose Nadeln von bitterem Geschmacke, welche bei 184—186° C. schmelzen, sich in 170 Theilen Wasser von 15° C., leichter in heissem Wasser, sehr leicht in Alkohol, Aether und Eisessig lösen.

Die Parachloralose, der Chloralose isomer oder polymer, löst sich in kaltem Wasser gar nicht, in heissem wenig, ist leicht löslich in heissem Alkohol, Aether und Eisessig. Sie schmelzen bei 227—229° C.

Während *Hanriot* und *Richet*, sowie *Heffter* nur der Chloralose eine therapeutische Wirksamkeit zuerkennen, will *Mosso* dies auch für die Parachloralose gelten lassen.

Nach *Heffter* wirkt die Chloralose bei Kaltblütern hypnotisch; beim Hunde erzeugten 0·5 Grm. pro Kilo Thier, in den Magen eingeführt, mehrstündigen Schlaf und dabei convulsivische Bewegungen und Paralyse der Extremitäten, also Zeichen einer gesteigerten Erregbarkeit des Rückenmarkes. Beim Kaninchen waren die ataktischen Bewegungen viel weniger deutlich, der Tod trat in Folge Lähmung des respiratorischen Centrums ein, die Herzthätigkeit dauerte fort und der Blutdruck erniedrigte sich erst in Folge des Stillstandes der Athmung. Leitet man die künstliche Athmung ein, dann steigt auch der Blutdruck auf kurze Zeit. Es ist demnach die Chloralose durch diese Art der Wirkung von dem Chloralhydrat, welches bekanntlich den Blutdruck durch Lähmung der vasomotorischen Centren erniedrigt, deutlich verschieden. Diese Verschiedenheit tritt aber am meisten dadurch in's Auge, dass die Chloralose schon in geringen Gaben von 0·2—0·5 Grm. beim Menschen hypnotisch wirkt, in denen das Chloralhydrat überhaupt noch keine physiologische Wirkung äussert.

Ferranini und *Casaretti* beobachteten in ihren Thierversuchen 3 Stadien der Chloralosewirkung. Zunächst erscheinen im Zustande partieller Paralyse die Reflexe gesteigert; dann verfallen die Thiere in tiefen Schlaf und schliesslich gehen sie bei sehr grossen Dosen zu Grunde. Das Mittel beeinflusst direct die graue Gehirnsubstanz.

Die Chloralose wurde bisnun zumeist in Frankreich und in Italien therapeutisch versucht. Sämmtliche Autoren stimmen darüber überein, dass der Schlaf $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde nach Einnahme der medicamentösen Gabe eintritt und während der Nacht anhaltender ist als bei Tage. Die Reflexerregbarkeit ist während des Schlafes erhalten, manchmal sogar gesteigert, bei Kranken, die husten, ist der Husten während des Schlafes vermehrt auch treten profuse Schweisse auf; das Erwachen erfolgt ohne Störung *(Maragliano)*. Hingegen werden Puls und Respiration, auch die Magenverdauung von dem Mittel nicht beeinflusst. Die Chloralose wurde bisher bei Neurasthenie, Tabes, Diabetes, Geisteskrankheiten, in einzelnen Fällen von Tetanus und Paramyoclonus mit Erfolg versucht; dagegen scheint sie bei

Hysterie contraindicirt zu sein, indem schon nach kleinen Dosen nervöse Erscheinungen beobachtet wurden. Andererseits berichten *Ferranini* und *Casaretti* bei hysterischen und nervösen Personen über günstige Beeinflussung der gesteigerten Erregbarkeit, bei Chorea über Nachlassen der Zuckungen.

Als unangenehme Nebenwirkung des Mittels schildert *Maragliano* Zittern, locale und allgemeine klonische Zuckungen, lethargischen und kataleptischen Zustand. *Lombroso* und *Marro* beobachteten in den meisten Fällen nach Anwendung des Mittels eine Temperaturabnahme von 0·2 bis 0·9° C.; in einem Falle traten nach Anwendung von 0·15—0·25 des Mittels Zittern und Amnesie auf.

Mit der Häufigkeit der Anwendung der Chloralose in Frankreich blieb auch die Erfahrung nicht aus, dass dieses Mittel besonders in Gaben von 0·5 und darüber auch ernste toxische Erscheinungen hervorruft: unruhige Träume mit Schwatzhaftigkeit, welche nicht den Schlaf des Patienten, jedoch den seiner Umgegend stören, sehr starke Aufregung, die sich in delirösen Worten und Thaten äussert, Herumwerfen der Glieder in allen Richtungen, lärmendes Athmen, geöffnete Augen bei scheinbar bewusstlosem Zustande, von Zeit zu Zeit auch Athemnoth. Zustände, die schliesslich in einen schweren komatösen Schlaf auslaufen. Bei diesen Erscheinungen, welche denen ähnlich sind, die *Chouppe* beim Einschläfern der Hunde mit grossen Dosen beobachtete und die Symptome einer gesteigerten Erregbarkeit des Rückenmarks darstellen, war jedoch niemals ein directer Einfluss des Mittels auf die Circulationsorgane erkennbar, auch kam es nie zu so ernsthaften tonischen Convulsionen, welche Asphyxie erzeugt hätten. Es war also die Prognose selbst bei den schweren Vergiftungsfällen keine ernste. Eine Empfindlichkeit gegen die Chloralose zeigen zunächst die Alkoholiker und dann alle Kranken mit gesteigerter Erregbarkeit des Rückenmarks. Beim Auftreten der Intoxicationserscheinungen räth *Chouppe*, da bis jetzt ein Antidot der Chloralose fehlt, jenes Verfahren einzuschlagen, welches man bei Kranken mit Tetanus und Strychninvergiftung übt —

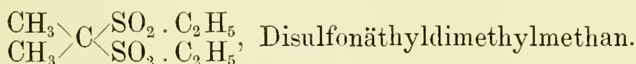
alle äusseren Einflüsse abzuhalten, welche die möglichste Ruhe des Kranken stören könnten.

Wenn die Erfahrung die Angaben Derjenigen bestätigt, die bisher über die Wirkung des Mittels berichtet haben, dann wird die Chloralose immerhin als ein werthvolles Hypnoticum bezeichnet werden müssen. Jedoch ist Vorsicht bei der Dosirung nothwendig; andererseits wurde auch Angewöhnung an das Mittel beobachtet, so dass die hypnotische Wirkung erst nach Steigerung der Gabe wieder eintrat.

Anwendung. Als Hypnoticum je nach dem Alter des Patienten innerlich in Dosen zwischen 0·1—0·25—0·5. Man beginnt zweckmässig mit 0·1 und steigt um je 0·1, bis die gewünschte Wirkung eintritt. Rp. Chloralose 0·1, D. tur. tales doses Nr. X ad chart. japonic. S. Nach Bericht 1—4 Stück zu nehmen. — Als Klysma 0·2—0·4. Subcutane Injectionen von 0·05—1·0 in alkoholischer Lösung wirken ebenfalls hypnotisch.

Literatur: *A. Heffter,* Ueber die Einwirkung von Chloral auf Glucose. Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. 1889, pag. 1050; Berliner klin. Monatsschr. 1893, 20. — *Richet* und *Hanriot,* Revue internat. de Thérap. et Pharmacol. 1893, 2; Therap. Monatsschr. März 1893, pag. 131. — *Maragliano,* Gazz. degli osped. 1893, Nr. 39. — *Féré,* Sem. méd. 1893, pag. 98. — *D'Amore,* Gazz. degli osped. 1. Juni 1893. — *Lombroso e Marro,* Ebenda. 10. Juni 1893. — *G. H. Lang,* Brit. med. Journ. 29. Juli 1893. — *Ferranini* und *Casaretti,* Riforma med. 11. August 1893. — *M. Chouppe,* Sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques du chloralose. Nouveaux remèdes. 1894, pag. 75. — *M. Chouppe,* Indications et contraindications du chloralose. Ebenda. 1894, pag. 151.

Sulfonal.



$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} > C < \begin{matrix} SO_2 . C_2H_5 \\ SO_2 . C_2H_5 \end{matrix},$$ Disulfonäthyldimethylmethan.

Sulfonalum.

Das im Jahre 1885 von *E. Baumann* dargestellte Diäthylsulfondimethylmethan wurde im Jahre 1888 von *A. Kast* physiologisch geprüft und zur therapeutischen Anwendung als Hypnoticum empfohlen. Das Sulfonal hat seit seiner Einführung als Schlafmittel eine sehr ausgebreitete Verwendung gefunden, so dass der therapeutische Werth desselben sich dermalen wohl beurtheilen lässt. Auf Grund reichlicher mehrjähriger, eigener und fremder Erfahrungen empfiehlt es *Kast* neuerdings als Hypnoticum in erster Linie bei der sogenannten einfachen nervösen Schlaflosigkeit, dann auch bei der febrilen Agrypnie und bei manchen psychischen Verstimmungszuständen.

Das Sulfonal gehört ebenso wie das nahe verwandte Trional und Tetronal nach seiner chemischen Constitution zu jener Art von Disulfonen, bei welcher die Sulfongruppen an ein und dasselbe Kohlenstoffatom gebunden sind. Von dieser Art der Disulfone werden wieder drei, nach ihrer Zusammensetzung und ihrem chemischen Verhalten verschiedene Reihen unterschieden, deren eine man als Ketondisulfone bezeichnet. Bei diesen sind zwei Affinitäten des vierwerthigen C-Atoms durch Alkyle und die zwei übrigen Affinitäten durch Alkylsulfone gesättigt, so dass sie die allgemeine Formel $CR'R''(SO_2R)_2$ haben, in welcher R, R' und R'' einwerthige Alkoholradicale bezeichnen, die verschieden oder identisch sein können.

Nach dieser allgemeinen Formel der Ketondisulfone erscheint das Sulfonal als ein substituirtes Methan, in welchem

von den vier Affinitäten des Kohlenstoffes diesmal zwei durch die Methylgruppe und zwei durch Aethylsulfon gesättigt sind. Es ist nun von physiologischem Interesse, dass die hypnotische Wirkung der Verbindung mit der Aethylgruppe zusammenhängt, und dass ein nur methylhaltiges Product, also ein Disulfonmethyldimethylmethan,

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \!\!> C < \!\! \begin{matrix} SO_2\,CH_3 \\ SO_2\,CH_3 \end{matrix},$$

weder Rauscherscheinungen, noch Schlafsucht herbeiführt. Andererseits fanden *Baumann* und *Kast*, dass es für die physiologische Wirkung dieser Disulfone gleichgiltig ist, ob die Aethylgruppe direct am Kohlenstoff oder am Schwefel sitzt. Denn ein Disulfonmethyldiäthylmethan,

$$\begin{matrix} C_2\,H_5 \\ C_2\,H_5 \end{matrix} \!\!> C < \!\! \begin{matrix} SO_2\,CH_3 \\ SO_2\,CH_3 \end{matrix},$$

also ein „umgekehrtes Sulfonal“ wirkt auf den Organismus in gleicher Weise wie das eigentliche Sulfonal, das Disulfonäthyldimethylmethan.

Die Darstellung des Sulfonals verläuft in zwei Phasen. In der ersten Phase vereinigt sich das Aceton $CH_3 - CO - CH_3$ mit 2 Mol. Aethylmercaptan $C_2\,H_5\,SH$ unter Wasseraustritt zu der als Mercaptol bezeichneten Verbindung:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \!\!> CO + \begin{matrix} H\,SC_2\,H_5 \\ H\,SC_2\,H_5 \end{matrix} = \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \!\!> C < \!\! \begin{matrix} SC_2\,H_5 \\ SC_2\,H_5 \end{matrix} + H_2\,O$$

Mercaptol des
Dimethylketons

In der zweiten Phase geht das Mercaptol durch Oxydation in Sulfonal über.

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \!\!> C < \!\! \begin{matrix} SC_2\,H_5 \\ SC_2\,H_5 \end{matrix} + \begin{matrix} O_2 \\ O_2 \end{matrix} = \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \!\!> C < \!\! \begin{matrix} SO_2\,C_2\,H_5 \\ SO_2\,C_2\,H_5 \end{matrix}$$

Mercaptol — Sulfonal
Dithioäthyldimethylmethan — Disulfonäthyldimethylmethan

In eine Mischung von 2 Th. wasserfreiem Mercaptan und 4 Th. wasserfreiem Aceton wird trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Die Reactionsflüssigkeit erwärmt sich und scheidet sich allmälig in zwei Schichten, von welchen die obere das gebildete Mercaptol, die untere Salzsäure ist. Das Mercaptol wird nun abgehoben, gewaschen, getrocknet und durch Destillation gereinigt. Nun folgt die Oxydation des Mercaptols zu Sulfonal. Sie wird in der Weise ausgeführt, dass man das Mercaptol mit 5procentiger Kaliumpermanganatlösung in der Kälte schüttelt. Von der Permanganatlösung wird so

viel angewendet, dass die Flüssigkeit dauernd roth gefärbt bleibt; um das durch Zersetzung des Kaliumpermanganats entstehende Alkali zu binden, werden von Zeit zu Zeit einige Tropfen Essigsäure oder verdünnte Schwefelsäure zugesetzt. Man erwärmt schliesslich auf dem Wasserbade, filtrirt heiss, worauf sich das Sulfonal beim Erkalten in Krystallen abscheidet.

Das reine Sulfonal bildet farblose, geruch- und geschmacklose, luftbeständige, prismatische Krystalle, welche bei 125—126° schmelzen, bei etwa 300° C. vollkommen flüchtig sind, löslich in 500 Th. Wasser von 15° C., in etwa 15 Th. siedendem Wasser, in 65 Th. Alkohol von 15° C., in 2 Th. siedendem Alkohol oder in 110 Th. 50procentigem Alkohol von 15° C., ebenso in 135 Th. Aether von 15° C. Die Lösung reagirt neutral. Das Sulfonal ist gegen chemische Einwirkungen ausserordentlich beständig; es wird weder von Säuren, noch von Alkalien, noch von Oxydationsmitteln, und zwar weder in der Kälte, noch in der Wärme angegriffen.

Zur Identitätsreaction des Sulfonals lässt sich die Behandlung desselben mit einigen reducirenden Substanzen benutzen, unter deren Wirkung der widerliche Geruch nach Mercaptan auftritt. Erhitzt man 0·1 Grm. Sulfonal mit etwa 0·2 Grm. Cyankalium, so tritt Mercaptangeruch auf; die Lösung der Schmelze in Wasser gibt nach dem Ansäuern mit Salzsäure auf Zusatz von Eisenchlorid (durch Bildung von Ferrirhodanid) blutrothe Färbung — *Vulpius*. Derselbe Geruch wird auch durch Erhitzen des Sulfonals mit Pyrogallussäure — *Ritsert*, oder durch Holzkohlepulver — *C. Schwarz* — erzeugt.

Zur Prüfung auf Reinheit dienen ausser der Bestimmung des Schmelzpunktes folgende Reactionen: 1. Die Substanz sei auf feuchtes, rothes und blaues Lackmuspapier gebracht, vollkommen neutral; 2. beim Lösen im siedenden Wasser 1 : 50 darf sich keinerlei Geruch entwickeln; 3. diese wässerige Lösung darf, nach dem Erkalten filtrirt, weder durch Bariumnitrat-, noch durch Silbernitratlösung getrübt werden (Schwefelsäure, respective Chlor); 4. ein Tropfen Kaliumpermanganatlösung darf durch 10 Ccm. obiger Lösung nicht sofort entfärbt werden (organische, noch oxydationsfähige Verunreinigungen).

Versuche, welche *Cramer* über die Einwirkung einiger Schlafmittel auf den Verdauungsprocess ausführte, ergaben, dass das Sulfonal weder die diastatische Wirkung des Mundspeichels, noch in verdünnten Lösungen die eiweissverdauende Kraft des Magensaftes und die Pankreasverdauung ungünstig beeinflusse. Sulfonal ist daher im Vortheile gegenüber Chloralhydrat und Paraldehyd, welche die Pankreasverdauung deutlich verzögern.

Knoblauch hebt die Motilitätsstörungen hervor, welche bei Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen schon nach mässigen Gaben Sulfonal auftreten, und zwar zu einer Zeit, in der noch keine hypnotische Wirkung zu beobachten ist. Diese Störungen bestehen in einer motorischen Schwäche der Hinterbeine und im hinteren Abschnitte des Rumpfes. Dabei sind die Thiere keineswegs schläfrig, sondern sogar auffallend munter, gleichsam erregt. Bei grösseren

Gaben steigert sich die anfängliche Parese zu vollständiger Paralyse der Extremitäten. Bald tritt Koma und tiefer Sopor ein, und in den schlaffen Extremitäten zeigt sich ein Tremor, welcher anfangs deutlich synchron mit den Athembewegungen ist, respective sich an reflectorisch ausgelöste oder passiv ausgeführte Bewegungen anschliesst. Gleichzeitig werden klonische Convulsionen im Gebiete der Kaumusculatur beobachtet. Bei tödtlichen Dosen folgt auf das Stadium des Tremors bei völligem Sopor eine Periode, zu deren Beginn klonische Convulsionen auftreten, welche in den Hinterbeinen beginnen und bald darauf die Vorderbeine und die Nackenmusculatur befallen. Diese anfangs sehr häufigen Anfälle erlöschen allmälig mehrere Stunden vor dem Tode. Der Sectionsbefund der durch acute Sulfonalvergiftung verstorbenen Thiere ergibt starke Hyperämie aller Organe, auch des Hirnes und seiner Häute, ohne Aufschluss über die Causa mortis zu geben. Während *Kast* als ersten Angriffspunkt des Sulfonals die graue Rinde des Grosshirnes betrachtet, möchte *Knoblauch* die Möglichkeit annehmen, dass die Sulfonalwirkung anfänglich vielmehr eine spinale sei. Nach *John Gordon,* der ebenfalls motorische Störungen der Extremitäten beobachtete, setzt das Sulfonal die Reflexerregbarkeit des Rückenmarkes herab. Grosse Dosen wirken verlangsamend auf die Athmung, der Puls wird nicht verändert, die Leitungsfähigkeit der motorischen Nerven wird allmälig vernichtet.

Der Eiweissumsatz im Organismus wird bei der Darreichung von Sulfonal in mässigen Gaben nicht beeinflusst. Das Sulfonal wird bei mässigen Gaben durch den Stoffwechsel vollständig in leicht lösliche organische Schwefelverbindungen (Sulfosäuren) umgewandelt. Die Schwefelsäureausscheidung wird durch die Eingabe von Sulfonal nicht im Geringsten beeinflusst, woraus hervorgeht, dass die aus dem Sulfonal gebildeten organischen Verbindungen durch grosse Beständigkeit ausgezeichnet sind. In Thierversuchen beobachtete *Hénoque* nach Einnahme von Sulfonal Verengerung der Pupille, beim Menschen fand *Huchard* Steigerung der Diurese.

Bezüglich der Wirkung des Sulfonals als Schlafmittel betonte *Kast* schon in seiner ersten Mittheilung hierüber, dass das Sulfonal ein Hypnoticum darstellt, welches nicht zu den schlaferzwingenden Betäubungsmitteln zählt, sondern zur Gruppe derjenigen Substanzen gehört, welche das normale periodische Schlafbedürfniss unterstützen, und da, wo es fehlt, hervorrufen. Die Wirkung tritt meist $^1/_2$—2 Stunden nach dem Einnehmen ein. Nach einem ruhigen und festen Schlaf von 5—8stündiger Dauer ist beim Erwachen ein Gefühl des Behagens vorhanden, häufig auch das Verlangen, noch weiter

zu schlafen. Die absolute Geschmacklosigkeit des Sulfonals ermöglicht es, das Mittel auch Kranken, welche die Annahme von Arzneimitteln consequent verweigern, mit den Nahrungsmitteln (weiches Ei, Butterbrot, Bier) ohne ihr Wissen beizubringen. Puls und Respirationsfrequenz waren wie im physiologischen Schlafe etwas verlangsamt; selbst grosse Dosen bewirkten keine Erniedrigung des Blutdruckes; es bietet daher das Sulfonal gegenüber dem Chloralhydrat den Vortheil, dass es selbst bei Herzkrankheiten ohne Gefahr angewendet werden kann.

Bald nach den ersten Versuchen mit dem Mittel wurde die Erfahrung gemacht, dass die schlafmachende Wirkung des Mittels sich häufig um 2—3 Stunden verzögerte und dass andererseits der Schlaf der Kranken sich länger als beabsichtigt ausdehnte, ja eine hochgradige Schläfrigkeit noch für längere Zeit übrig blieb.

Nach *Kast* ist sowohl das langsame Auftreten, als die nachhaltige, in seltenen Fällen sogar postponirende Wirkung hauptsächlich von der Schwerlöslichkeit, respective verzögerten Resorption des Sulfonals abhängig. Das Sulfonal findet die günstigsten Bedingungen für eine rasche Lösung, wenn man es in grösseren Flüssigkeitsmengen (200 Ccm. warme Flüssigkeit) dem Magen einverleibt, der zugleich normale Mengen Salzsäure und reichliche Mengen von Salzen und Peptonen enthalten soll.

Das Sulfonal bewährte sich als brauchbares Hypnoticum bei rein nervöser Schlaflosigkeit, auch bei Neurasthenikern mit Angstgefühlen, bei Herzkranken mit und ohne Compensationsstörungen, bei progressiver Paralyse im Anfangsstadium, bei Apoplexien und bei Neuralgien. Bei bestehendem Hustenreiz ist die Wirkung nur wenig sicher. Das Mittel versagte bei Delirium tremens, auch bei Maniakalischen und Deliranten hatte es keine sedative Wirkung. Nach *Garnier* ist das Mittel in Fällen von congestivem Irresein überhaupt nicht anzuwenden, bei Melancholikern blieb der Erfolg aus *(M. Steiner)*, war aber auch günstig *(Knoblauch)*. Hallucinanten vertragen das Mittel nicht gut, indem sie bei fortgesetztem Gebrauche des Mittels lebhafter halluciniren *(Knoblauch, Umpfenbach)*.

Nach *Böttrich* soll das Sulfonal schon in Gaben von 0·5 Grm. ähnlich wie das Atropin gegen profuse Nachtschweisse wirksam sein. Auch in dieser Richtung macht sich die nachhaltige Wirkung geltend, so dass in der darauffolgenden Nacht die Schweisse geringer sind.

Die Angaben, dass das Sulfonal bei Herzkranken gut vertragen werde und ohne schädliche Einwirkung auf die Herzthätigkeit sei, wurden von vielen Seiten bestätigt, sie erleiden jedoch eine Einschränkung durch eine grosse Anzahl von Beobachtungen, in denen bei Herzkranken durch Verordnung selbst mässiger und geringer Dosen Sulfonal sehr unangenehme Wirkungen des Mittels auftraten. In einem Falle von Angina pectoris in Folge von Arteriosklerose, den *Schmey* mittheilt, traten bald nach Einnehmen des Mittels die Anfälle mit grosser Heftigkeit auf. Auch *Schwalbe, Ewald, Joachim* und *Kisch* haben vom Sulfonal bei organischem Herzleiden keine Erfolge gesehen; es blieb entweder die sedative Wirkung überhaupt aus, oder es machten sich schädliche Einwirkungen auf das Herz in Form von Beschleunigung oder Verlangsamung des Pulses geltend.

Das Sulfonal soll sicher wirken bei Typhusinsomnie *(Knox, Boud)*.

Bei Chorea wurde es mit Arsenik combinirt in täglichen Gaben von 0·63—0·9 von *John A. Jeffries* mit gutem Erfolge verwerthet. Gegen Trismus neonatorum wurde es von *Berényi* versucht. Er verordnete das Sulfonal als Klysma (0·2 als Klysma und innerlich). Nach sechstägiger Behandlung, während welcher das Kind 10 Grm. Sulfonal verbrauchte, sind die Anfälle verschwunden.

Wenn man das Sulfonal längere Zeit, wochen- und monatelang nehmen lässt, so entwickelt sich allmälig eine schwere Stoffwechselstörung, welche sich schliesslich durch das Auftreten von Hämatoporphyrin im Harn verräth. Es wirkt demnach das in das Blut aufgenommene Sulfonal allmälig zersetzend auf das Hämoglobin ein. Die Sulfonalintoxication setzt stets mit gastrischen Erscheinungen ein, welche zum Theil auch als indirecte Wirkung der veränderten Blutbeschaffenheit aufgefasst werden können *(Stokvis, Salkowski, O. Hammarsten)*.

Friedenreich beschreibt zwei Fälle von chronischer Sulfonalvergiftung, in denen die Hauptsymptome Schmerzen im Unterleib, durch Hämatoporphyrin dunkelrother Harn und Lähmung der willkürlichen Muskeln waren.

Nach *Garrod,* der bei der Behandlung der Chorea mit Sulfonal von 20 Fällen 14mal Hämatoporphyrinurie beobachtete, scheint es bei schwachen Individuen keineswegs langer Zeit zu bedürfen, bis das Sulfonal jene zersetzende Wirkung auf den Blutfarbstoff ausübt.

Fälle von Hämatoporphyrinurie bei Sulfonalvergiftung berichteten *Reinfuss* einen Fall bei einer 50jährigen Frau nach Verbrauch von 172 Grm. Sulfonal in 13—14 Wochen, 1·7 täglich; einen zweiten Fall bei einer 47jährigen Frau nach Verbrauch von 90 Grm. dieses Mittels in täglichen Gaben von abwechselnd 1·0 und 1·5 Grm., *S. Freud* bei einem 26jährigen Mädchen; *Kober* bei einer 52 Jahre alten Patientin, die 4—5 Wochen lang täglich 0·5—1·5 Grm. Sulfonal, und zwar die letztere grösste Dosis nur selten erhielt.

In allen Fällen waren Erbrechen, Appetitlosigkeit, Ekel, quälende Schmerzen im Abdomen, Obstipation, Entleerung eines dunkelrothen Harnes die einleitenden Symptome; der Verlauf ist ein fieberfreier. Das Sensorium kann bis zum Tode klar bleiben. In jenen Fällen, welche mit Entzündung der Niere einhergingen (Epithelialcylinder, Blutkörperchen, Eiweiss und Pepton im Harne), war das Sensorium stark benommen, Pupillenenge, Muskelzittern, die unteren Extremitäten auffallend kühl, Temperaturunterschiede an den Extremitäten rechts und links, Patellarsehnenreflexe etwas vermindert. Der Lungen- und Herzbefund bietet in vivo nichts Abnormes. Der Tod tritt unter der Erscheinung der Zwerchfellslähmung, auch der Herzlähmung ein.

In einem von *B. Stern* mitgetheilten Falle (70jährige Frau, die in 5 Monaten ungefähr 150 Grm. Sulfonal genommen hatte) fiel die dunkle Färbung des Harnes 8 Tage vor dem Tode auf, Hämatoporphyrin war nur vorübergehend im Harne nachweisbar, Eiweiss in Spuren. Die Section ergab eine toxische Nephritis mit ausgedehnter Nekrose der Harncanälchenepithelien.

In keinem dieser Fälle traten nach dem Aussetzen des Sulfonals die Erscheinungen der Nierenentzündung und der Blutdissolution zurück, so dass man annehmen durfte, es habe die Sulfonalvergiftung bei ihrem erkennbaren Auftreten schon derartige Veränderungen im Blute gesetzt gehabt, welche nicht mehr rückgängig gemacht werden können und welche durch die gestörte Function des Blutes, sowie durch

Infarcirung der Nieren mit den Zerfallsproducten des Hämoglobins den Tod herbeiführten.

Nach *Friedländer* betreffen die Hauptsymptome der chronischen Sulfonalvergiftung 1. den Verdauungsapparat: Erbrechen, Verstopfung, Diarrhoe; 2. das Centralnervensystem: Ataxie der Extremitäten, Lähmungen, Krämpfe, Depressionszustände; 3. den Urin: Oligurie, Albuminurie, Hämatoporphyrinurie.

Das Auftreten von Hämatoporphyrin im Harne verräth sich durch eine dunkelrothe Färbung desselben, welche Aehnlichkeit mit der einer alkoholischen Hämatoxylinlösung hat. *Müller* beobachtete als Frühsymptom der Hämatoporphyrinurie, dass mit dem Urin benetzte, aus Pflanzenfasern bestehende Wäsche, bevor der Harn die charakteristische Färbung erkennen lässt, verschieden intensive, röthliche bis dunkelbraune Flecke zeigt, mit sehr auffälligen, deutlich in's Violette schimmernden, schmalen, lebhafter gefärbten Rändern.

Um das Hämatoporphyrin aus dem Harn abzuscheiden, verfährt man nach *E. Salkowski* in folgender Weise: Etwa 500 Ccm. Harn werden mit einer Mischung ausgefällt, welche aus 10procentiger Chlorbariumlösung und gesättigter Barytlösung besteht. Der abfiltrirte Niederschlag wird bei geringer Wärme mit ein wenig salzsaurem Alkohol ausgezogen. In diesen geht der Farbstoff über und färbt ihn schön violett und kirschroth. Das Spectrum dieser Lösung zeigt zwei Streifen im Gelb nahe zum Grün (schmal) und im Grün nahe zum Gelb (breit und dunkel). Setzt man Alkali hinzu, so wird die Farbe meist rothbraun, selten bleibt sie violett; diese Lösungen zeigen aber nunmehr 4—5 Streifen vom Orangegelb an bis zum Blaugrün hin.

Die Behandlung der chronischen Sulfonalvergiftung wird umso erfolgreicher sein, je rascher dieselbe bei dem Auftreten der Symptome derselben (s. oben) in Angriff genommen werden. Zunächst wird es sich empfehlen, den Körper von dem angehäuften Sulfonal zu befreien. So gelang es *Neisser* in einem Falle, einen jungen Mann zu retten durch 2—3stündliche Anwendung von Darmeinläufen von je 200—400 Ccm. lauwarmen Wassers. Hierdurch wurde die Diurese 4 Tage lang auf circa 1000 Ccm. gehalten und dem Körper continuirlich Sulfonal entzogen.

In einem von *F. Müller* beobachteten Falle (44jährige Frau, welche 5 Monate lang mit seltenem Unterbrechen täglich 1·0 Grm. Sulfonal bekommen hatte) blieb die Hämatoporphyrinurie und der desolate Allgemeinzustand trotz sofortigen Aussetzens des Sulfonals und sehr reichlich angewendeter Darmirrigationen unverändert. Wegen der colossalen Hyperacidität des Harnes gab nun *Müller* zur Hebung der gesunkenen Alkalescenz des Blutes täglich 5—8 Grm. Natrium bicarbonicum und 1 Grm. Magnesia carbonica theils in Pulverform, theils in kohlensäurehaltigen alkalischen Mineralwässern. Vom vierten Tage an wurde der Urin neutral, beziehungsweise leicht alkalisch und immer lichter. Zugleich hob sich die Harnmenge. Als nach drei Wochen, nachdem die Harnfarbe normal geworden, die Alkalien fortgelassen wurden, trat schon nach vier Tagen die Rothfärbung des Urins wieder ein, so dass die Alkalitherapie wieder aufgenommen und bis zum endgiltigen Verschwinden der Symptome fortgesetzt wurde. Auch in einem zweiten Falle von Hämatoporphyrinurie bewährte sich die Medication mit Alkalien. *R. Friedländer* glaubt, an Stelle des Natriumbicarbonats die Anwendung des Kali aceticum als eines Alkali, welches zugleich sehr energisch diuretisch wirkt, empfehlen zu sollen.

Es ist übrigens das Auftreten von Hämatoporphyrin im Harn keineswegs immer auf Sulfonalvergiftung zu beziehen. *Quincke* fand es auch in einem scheinbar normalen Harn, und *Sobernheim* berichtet über einen Fall von Hämatoporphyrinurie, welcher in Folge eines ansehnlichen Hämatoms auftrat und mit dem Verschwinden desselben aufhörte.

Unangenehme Nebenwirkungen. Zahlreiche Autoren (*Marandon, de Montyel, Erlenmeyer, Bornemann, Umpfenbach* u. A.) beobachteten namentlich bei Anwendung von 3—4 Grm. Sulfonal, in einzelnen Fällen auch schon nach 2 Grm. unangenehme Nebenwirkungen, welche auf eine intensive Einwirkung des Mittels auf den Organismus hinweisen. Als solche werden angegeben: Ataxie der Extremitäten, Aphasie, Sprachstörungen, taumelnder Gang, sogar Lähmung der Beine (*Umpfenbach*). Nach *Knoblauch* treten auch bei Geistesgesunden Hallucinationen auf, die nach dem

Aussetzen des Mittels rasch wieder schwinden, es tritt hypnotische Wirkung später ein als erwünscht und hält auch länger an, als nöthig ist. In den meisten Fällen treten nachher lästige Müdigkeit und Abgespanntheit auf. Die Dosis, welche ausreicht, andauernd Schlaf zu erzeugen, schwankt bei verschiedenen Kranken und selbst bei denselben Kranken zu verschiedenen Zeiten beträchtlich, häufig treten die Intoxicationserscheinungen auf, bevor noch die Dosis gross genug ist, um einen andauernden Nachtschlaf zu erzielen.

Es wurden überdies beobachtet Erbrechen und Ohnmachtsanwandlungen *(Ott, Knoblauch)*, Auftreten eines diffusen scharlachrothen juckenden Exanthems am Brustkorb und an der Innenseite der beiden Oberarme *(M. Engelmann)*, eines masernähnlichen Exanthems mit Hitzegefühl und Brennen der Haut *(Schotten)*. Häufig schien sich eine cumulative Wirkung in der Weise geltend zu machen, dass, während die ersten Gaben nur hypnotisch wirkten, nach wiederholten Dosen Ohrensausen, Kopfschmerz und Schwindel auftraten. Auch *Knoblauch* berichtet über Fälle, in denen das Sulfonal wochen- und monatelang gut vertragen wird und plötzlich Intoxicationserscheinungen auftreten. Ja, solche treten manchmal erst mehrere Tage, nachdem das Mittel ausgesetzt war, auf — protrahirte Wirkung *(Cramer, Clerval, Kast, Knoblauch* u. A.).

Kast, der nach reichlicher Erfahrung als grösste Dosis des Sulfonals für Männer 2·0, für Frauen 1·0 angibt, möchte alle Erscheinungen, welche sich mit Anschluss an eine grössere Dosis mit einer gewissen Regelmässigkeit einstellen, als acute Intoxicationen betrachten und nur jene zu den Nebenwirkungen zählen, welche nach medicamentösen Gaben auftreten. Diejenigen Erscheinungen, welche zweifellos als Folge cumulativer Wirkung sich einstellen, nachdem das Mittel an mehreren aufeinander folgenden Tagen oder Wochen hindurch gegeben wurden, sollen als chronische Sulfonalvergiftung aufgefasst werden. Auch eine Idiosynkrasie gegen Sulfonal ist beobachtet worden. *Hammond* sah bei zwei Patienten nach 0·9, beziehungsweise 1·2 heftigen Schwindel, Stupor und Delirium.

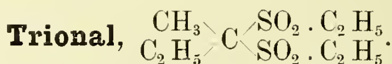
Dosirung. Gaben von 1 Grm. wirken bei Männern nur wenig sicher hypnotisch, genügen aber bei Frauen; 2·0 Grm. erzeugen bei Männern in den meisten Fällen Schlaf, ohne unangenehme Nebenerscheinungen zu erzeugen. Nach 3·0—4·0 Grm. folgt intensiver, 8—12 Stunden andauernder Schlaf; doch bleibt nach dem Erwachen Taumelgefühl, welches oft den ganzen Tag anhält, zurück. Bei Kindern wirkt das Mittel in Gaben von 0·25—0·5 Grm. Im Allgemeinen reagiren kräftige Personen auf eine grössere Gabe, schwächere schon auf eine kleinere Dosis. Frauen sind gegen Sulfonal augenscheinlich besonders empfindlich. Es empfiehlt sich, das Mittel womöglich mit viel warmer Flüssigkeit, ungefähr 200 Ccm. Thee oder Bouillon, einzunehmen. Nach *Wm. Mabon* soll es namentlich in heisser Milch oder heissem Schleim verabreicht, den Schlaf um eine Stunde früher wie bei sonstiger Darreichung herbeiführen.

v. Krafft-Ebing gibt am Abend eine grössere Dosis, am nächsten Abend nur die halbe, da es cumulative Wirkung besitzt. Auch in gebrochenen Gaben von mehrmals 0·5 wirkt es, man soll dabei jedoch über 2·0 nur ausnahmsweise gehen.

Für länger andauernden Gebrauch werden auch Sulfonalpastillen, die aus staubfeinem Pulver dargestellt werden, empfohlen. Wenn sie auch vor den sehr schwer löslichen comprimirten Tabletten einen Vortheil bieten, so wird man doch immer daran halten, dass, wie schon oben angegeben, das Sulfonal in heisser Flüssigkeit gelöst am besten vertragen wird. Die von dem Deutsch. Arzneibuch, III. Ausg., festgesetzte grösste Einzelgabe von 4 Grm. und grösste Tagesgabe von 8 Grm. sind entschieden zu gross. Der praktische Arzt verordnet zweckmässig Tastdosen von 1·0—2·0 und greift zu höheren Dosen in keinem Falle, sondern geht zum Chloralhydrat oder Morphin über. Auch die Combination von Sulfonal und Morphin wurde empfohlen *(Gonzales)*.

Literatur: *E. Baumann* und *A. Kast*, Ueber die Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung bei einigen Sulfonen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. XIV, pag. 52. — *A. Kast*, Sulfonal, ein neues Schlafmittel. Berliner klin. Wochenschr. 1888, Nr. 16. — *A. Kast*, Ueber die Art der Darreichung und Verordnung des Sulfonals. Therap. Monatsh. Jahrgang 1888, pag. 316. — *A. Cramer*, Untersuchungen über die Einwirkung einiger der gebräuchlichsten Schlafmittel auf den Verdauungsprocess. Ebenda. 1888, pag. 359. — *William E. Smith*, Ueber das physiologische Verhalten des Sulfonals. Ebenda. Jahrg. 1888, pag. 507. — *Max Engelmann*, Sulfonalexanthem. Münchener med. Wochenschr. 1888, Nr. 42. — *Kronfeld* und *Löwenthal*, Ueber die Wirkung des Sulfonals. (Aus der Klinik des Prof. Dr. *Meynert.)* Wiener klin. Wochenschr. 1889, Nr. 2. — *Böttrich*, Sulfonal gegen Nachtschweisse. Therap. Monatsh. 1889, pag. 123. — *Schmey*, Zur Wirkung des Sulfonals. Ebenda. 1888, pag. 319. — *Kisch*, Zur Casuistik der Sulfonalwirkung. Berliner klin. Wochenschr. 1889, pag. 128. — *Joachim*, Beitrag zur

Sulfonalwirkung. Therap. Monatsh. 1889, pag. 226. — *Garnier*, Du sulfonal et de la valeur de son emploi comme hypnotique etc. Annal. méd.-psychol. Januar 1889, pag. 47. — *Knoblauch*, Ueber Sulfonalwirkung. (Aus der psychiatrischen Universitätsklinik zu Heidelberg.) Therap. Monatsh. 1889, pag. 495. — *John Gordon*, A contribution to the study of Sulfonal. Brit. med. Journ. März 1890, Nr. 29. — *A. Jolles*, Ueber die chemische Beschaffenheit der Harne nach Sulfonalintoxication. Publicationen aus dem Laboratorium von *M.* und *A. Jolles*, Wien 1892; daselbst die von *Freund* und *Reinfuss* beobachteten Fälle. — *Kast*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, pag. 69. — *Kober*, Centralblatt f. klin. Med. 1892, Nr. 10. — *Wm. Mabon*, Die Wirkung des Sulfonals bei Geisteskranken. Therap. Gaz. 15. Juni 1889. — *B. Stern* (Breslau), Ueber Nierenveränderungen bei Sulfonalvergiftung. Deutsche med. Wochenschr. 1894, 10 — *Franz Müller*, Ueber Hämatoporphyrinurie und deren Behandlung. Wiener klin. Wochenschr. 5. April 1894. — *R. Friedländer*, Sulfonal. Therap. Monatsh. 1894, pag. 183 und 231.

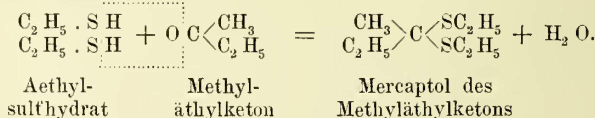


Trional, $\frac{CH_3}{C_2H_5} > C < \frac{SO_2 \cdot C_2H_5}{SO_2 \cdot C_2H_5}$.

Diäthylsulfonmethyläthylmethan.

Die Verbindung unterscheidet sich nach ihrem chemischen Bau von dem Sulfonal dadurch, dass die eine der beiden an den Kohlenstoff direct angelagerten Methylgruppen des Sulfonals im Trional durch eine Aethylgruppe ersetzt ist, wodurch die Verbindung zum Unterschied vom Sulfonal 3 Aethylgruppen enthält, wie dies auch der Name Trional andeuten soll.

Die Darstellung des Trionals ist analog der des Sulfonals. Es werden Aethylsulfhydrat (Aethylmercaptan) mit Methyläthylketon condensirt (s. Sulfonal) und das entstandene Mercaptol (Dithioäthyläthylmethylmethan) durch Kaliumpermanganat oxydirt.



$$\begin{matrix} C_2H_5 \cdot SH \\ C_2H_5 \cdot SH \end{matrix} + O\,C < \begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix} = \begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix} > C < \begin{matrix} SC_2H_5 \\ SC_2H_5 \end{matrix} + H_2O.$$

Aethyl-sulfhydrat — Methyl-äthylketon — Mercaptol des Methyläthylketons



$$\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix} > C < \begin{matrix} SC_2H_5 + O_2 \\ SC_2H_5 + O_2 \end{matrix} = \begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix} > C < \begin{matrix} SO_2\,C_2H_5 \\ SO_2\,C_2H_5 \end{matrix}.$$

Diäthylsulfonmethyläthylmethan.

Das Trional stellt farblose, glänzende, bei 76° schmelzende Krystalltafeln dar, die in 320 Theilen kaltem Wasser, leichter in heissem Wasser, leicht in Alkohol und in Aether löslich sind. Die wässerige Lösung reagirt neutral und schmeckt bitter.

Für die Identitätsreaction des Präparates sind gegenüber dem verwandten Sulfonal der Schmelzpunkt und die Löslichkeitsverhältnisse zu berücksichtigen. Für Prüfung auf die Reinheit kommen die bei Sulfonal angegebenen Reactionen in Betracht.

Nach *Ernst Schultze* soll das Trional einige Vorzüge gegenüber dem Sulfonal darbieten, wenn ihm auch eine unbedingte Ueberlegenheit nicht zugesprochen werden kann. In einzelnen Fällen soll Trional in gleicher oder geringerer Gabe Schlaf bewirkt haben, wo Sulfonal versagte. Auch sollen beim Trional die anhaltenden Kopfschmerzen, das Gefühl der Niedergeschlagenheit am nächsten Morgen fehlen. Hallucinationen, gegen welche sich Sulfonal wenig wirksam erwies, die sogar nach längerem Darreichen desselben sich bemerkbar machen, sollen vom Trional günstig beeinflusst werden. Ueberdies soll das Trional auch rascher wirken. Während das Sulfonal geschmacklos ist, sind jedoch Trional und das später zu erwähnende Tetronal bitter.

Nach *E. Schultze* wirkt der eine Körper besser als der andere, wenn und weil dieser schon in seiner Wirkung nachzulassen beginnt. In solchen Fällen wäre daher Abwechslung geboten. Dabei scheint dem Trional eine stärkere Wirkung zuzukommen als dem Tetronal. Im ganzen Grossen genommen, möchte *Schulze* wegen des schnellen Eintrittes der Wirkung besonders in Fällen, wo nur leichte Schlaflosigkeit zu bekämpfen ist, das Trional dem Sulfonal gleichwerthig halten oder gar diesem vorstellen. Während *Schultze* bei Paralyse nur in Fällen, wo die Unruhe nicht zu gross war, mit dem Trional Schlaf erzielte, findet *Randa*, dass es gerade bei Paralytikern „seine vollste Wirksamkeit entfaltete“. Im Uebrigen schildert *Randa* auch beim Trional das Andauern des Gefühles der Schläfrigkeit am folgenden Tage, besonders in Fällen, wo zur Herbeiführung des Schlafes über 1·5 Grm. gereicht werden musste. Bei Vorhandensein körperlicher Schmerzen versagt auch das Trional. Als Sedativum bei Tage ist das Mittel nicht gut brauchbar, da es nicht Beruhigung, sondern Schlafbedürfniss erzeugt, welchem das Tageslicht und die Unruhe der Umgebung entgegenwirkt. Wie aus der chemischen Verwandtschaft des Trionals mit dem Sulfonal mit Sicherheit vermuthet werden könnte, tritt auch

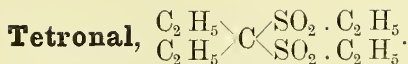
nach längerem Gebrauche von Trional Hämatoporphyrinurie mit denselben schweren Erscheinungen wie nach Sulfonal auf. *Ernst Schultze* beobachtete letalen Ausgang bei einer 54jährigen Geisteskranken, der etwa einen Monat lang allabendlich 0·5—1·5 Trional gegeben wurde, nachdem Hämatoporphyrinurie eingetreten war. Unangenehme Nebenwirkungen wurden relativ selten beobachtet, sie stellen sich zuerst im Verdauungstracte ein. Nach *H. Koppers* kann das Trional bei Leuten mit krankem oder schwachem Herzen, namentlich bei mangelnder Compensation unangenehme Zufälle veranlassen. An Magen und Darm wurden Reizerscheinungen nur selten, von Seite der Lunge niemals beobachtet. In kleinen Gaben, 0·25—0·5, wirkt das Trional die Schweisssecretion beschränkend.

Ueber einen Fall von chronischer Trionalvergiftung bei einer 50jährigen Frau nach Verbrauch von im Ganzen 54 Grm. in täglichen Dosen von 1·5 Grm. berichtet *Hecker*. Es trat zunächst Unsicherheit im Gehen auf und der Zustand ähnelte einer beginnenden Dementia paralytica. Patientin konnte nicht mehr geradeaus gehen, verlor die Fähigkeit, sich örtlich zu orientiren, paralytische Veränderung der Sprache und Handschrift. Keine Sensibilitätsstörung. Urin normal. Erst fünf Wochen, nachdem das Mittel ausgesetzt wurde, konnte die Patientin wieder gehen.

Anwendung. Als Hypnoticum in abendlichen Gaben von 1·0 bis 2·0 Grm. (bei Frauen 0·5—1·0 Grm. weniger als bei Männern). Am besten direct vor dem Schlafengehen, da das Mittel schon nach 10—20 Minuten wirkt, und zwar in heisser Milch, in Wein oder in Thee gelöst. Als Anidroticum 0·25—0 5.

Literatur: *Ernst Schulze*, Trional und Tetronal bei Geisteskranken. (Aus der Provinzial-Irrenanstalt zu Bonn.) Therap. Monatsh. 1891, pag. 538. — *Garnier*, Note sur le Trional et le Tetronal dans la pratique psychiatrique. Progr. méd. 1892, 49. — *Anton Randa*, Einiges zur Wirkung des Trionals. Intern. klin. Rundschau. 1893, Nr. 18. — *Beyer*, Ueber Trional. Berliner klin. Wochenschr. 1893, pag. 858. — *A. Böttiger*, Trional als Hypnoticum. (Aus der psychiatrischen und Nervenklinik in Halle.) Berliner klin. Wochenschr. 1892, Nr. 42. — *Brie*, Zur Therapie der Schlaflosigkeit der Geisteskranken. Neurol. Centralbl. 1892, pag. 775. — *Schäfer*, Berliner klin. Wochenschr. 1892, Nr. 29. — *Ernst Schultze*, Hämatoporphyrin im Harn nach Trional. Deutsche med. Wochenschr. 1894, 7. — *Heinrich Koppers*, Beitrag zur Wirkung des Trionals. Inaug.-Dissert. Würzburg 1893. — *Hecker* (Wiesbaden), Fall von Trionalvergiftung. Vortrag in der 19. Wanderversammlung der südwestdeutschen Neurologen und Irrenärzte.

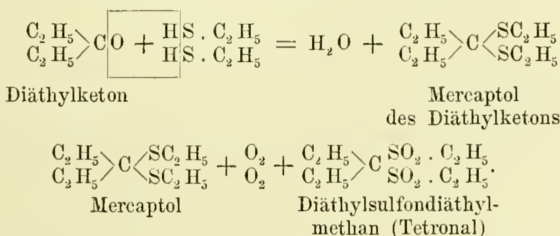
Tetronal,



Diäthylsulfondiäthylmethan.

Das Tetronal unterscheidet sich von dem Trional und dem Sulfonal dadurch, dass es 4 Aethylgruppen enthält, wie dies auch in der Vulgärbezeichnung desselben seinen Ausdruck findet.

Die Darstellung des Tetronals ist analog der der anderen verwandten Sulfone. Diäthylketon wird mit Aethylmercaptan zu dem entsprechenden Mercaptol condensirt und dieses mittelst Kaliumpermanganat oxydirt.



Das Tetronal krystallisirt aus der heiss gesättigten, wässerigen Lösung in glänzenden Tafeln und Blättern, welche bei 85° schmelzen. Es löst sich in 450 Theilen kalten Wassers, leichter in siedendem Wasser, leicht in Alkohol und ziemlich leicht in Aether. Die wässerige Lösung ist neutral und besitzt einen kampferartigen, zugleich bitteren Geschmack.

Wenn, wie dies *Kast* und *Baumann* vermuthen, die Schlafwirkung der hier in Betracht kommenden Sulfonkörper von der Zahl der in's Molecül eingeführten Aethylgruppen abhängen würde, so müsste das Trional in merkbarer Weise stärker hypnotisch wirken wie das Sulfonal und das Tetronal stärker wie die beiden vorhergehenden. Eine objective Betrachtung der bisher hierüber vorliegenden Beobachtungen lässt eine Bestätigung dieser Ansicht nicht erkennen. Es lässt sich mit Sicherheit nicht behaupten, dass das Trional stärker hypnotisch wirke als das Sulfonal und die Angaben über etwaige verschiedenartige Einwirkungen dieser Mittel auf verschiedene Erregungszustände bei Geisteskranken werden durch die darin enthaltenen Widersprüche der einzelnen Autoren fraglich. *E. Schultze* berichtet von Fällen, wo Sulfonal half, Trional und Tetronal aber durchaus nicht. Ein anderesmal versagte Sulfonal, und Trional half in gleicher

oder selbst geringerer Dosis. In einem Falle steigerten sich nach Anwendung von Tetronal die Hallucinationen, es trat Erbrechen auf, Kopfschmerzen und Appetitlosigkeit hielten bis zum dritten Tage an; in einem anderen Falle wurden die Hallucinationen durch Tetronal behoben. Nach *Schultze* wirkt Tetronal weniger sicher als Trional.

Für alle Fälle steht der Anwendung des Tetronals als Hypnoticum dessen schwere Löslichkeit und der stark bittere Geschmack hinderlich entgegen.

Nach *Schäfer* kommt die beruhigende Wirkung dem Tetronal in etwas höherem Masse wie dem Trional zu. *Garnier* erhielt mit beiden Mitteln bei maniakalischen Erregungszuständen gute Erfolge.

Anwendung. In gleicher Gabe und Weise wie Trional.

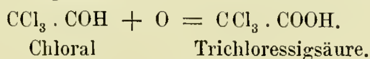
Literatur: S. bei Trional.

Trichloressigsäure, $CCl_3 . COOH$.

Acidum trichloraceticum.

Auf dem internationalen Congress zu Paris im Jahre 1859 empfahl *Stanislaus v. Stein* die als Aetzmittel schon längst bekannte Trichloressigsäure als ein locales Causticum für Krankheiten der Nase und des Rachens. Bald darauf haben *Jurasz, Ehrmann* und andere Rhino- und Laryngologen die Vorzüge des Mittels gegenüber den bisher gebräuchlichen Aetzmitteln — Silbernitrat, Chromsäure — hervorgehoben. Mit der Anwendung der Trichloressigsäure fallen die nach der Aetzung mit Silbernitrat, Chromsäure unmittelbar vorzunehmenden Ausspülungen mit Kochsalz, beziehungsweise Natronlösung fort. Nach *Ehrmann* bleibt die Aetzung localisirt und bewirkt keine Entzündung der geätzten Schleimhaut, auch wirkt sie blutstillend; es bildet sich nach der Entzündung ein trockener, scharf begrenzter Schorf, der sich schneller ablöst, als der durch Chromsäure erzeugte. Dies und der Umstand, dass die Anwendung des Mittels als Aetzmittel häufig einer instrumentalen Nachhilfe bedarf, mögen es rechtfertigen, dass wir dasselbe trotz des engen, therapeutischen Wirkungskreises immerhin darstellen.

In der Trichloressigsäure sind sämmtliche Wasserstoffatome der in der Essigsäure vorhandenen Methylgruppe durch Chloratome ersetzt. Man erhält dieselbe, indem man in kochende Essigsäure bei gleichzeitiger Einwirkung von Sonnenlicht eine genügende Menge von Chlorgas einleitet, wobei die Essigsäure successive in Mono-, Di- und Trichloressigsäure umgewandelt wird. Dermalen wird die Trichloressigsäure im Grossen durch Oxydation des Chlorals mittelst Salpetersäure dargestellt.



$$\underset{\text{Chloral}}{CCl_3 . COH} + O = \underset{\text{Trichloressigsäure.}}{CCl_3 . COOH.}$$

Die Trichloressigsäure bildet farblose, leicht zerfliessliche, rhomboëdrische Krystalle von schwach stechendem Geruche und stark saurer Reaction, in Wasser, Weingeist und Aether löslich, bei etwa 55° schmelzend, bei etwa 195° siedend und ohne Rückstand sich verflüchtigend.

Das Präparat kommt in kleinen, luftdicht verschlossenen Fläschchen, je 2 Grm. des Mittels enthaltend, zum Versandt.

Nach der Pharm. Germ. Ed. III. dürfen 10 Ccm. der wässerigen 10procentigen Lösung, mit 2 Tropfen $^1/_{10}$-Normal-Silbernitratlösung versetzt, nur schwach opalescirend getrübt werden. Die Krystalle entwickeln, mit überschüssigem Natriumcarbonat erwärmt, Chloroform.

Nach *Stanislaus v. Stein* hemmt die Trichloressigsäure noch in einer Verdünnung von 1:1500—2000 Wasser alle Fäulnissprocesse. Schwache 0·5—1procentige Lösungen, in die Nase bei Rhinitis atrophicans simplex eingeführt, bewirken nicht selten eine dermassen starke Hypertrophie der Muschelschleimhaut, dass man zu Aetzmitteln greifen muss, um freie Athmung herzustellen.

Die Trichloressigsäureätzung verläuft mit sehr geringen Reactionserscheinungen an der Wunde, die Schmerzhaftigkeit der Aetzung ist meistens von kurzer Dauer, jedoch im ersten Augenblick intensiver als nach Chromsäure und Galvanokaustik. Die Aetzungen mit Trichloressigsäure wirken am schnellsten dort, wo das zu ätzende Gewebe arm an Bindegewebe ist. Bei starker Bindegewebswucherung (Polypen und polypenartige Auswüchse) wird Heilung viel schneller durch Galvanokaustik und Nachätzung mit Trichloressigsäure erzielt.

v. Stein empfiehlt die Trichloressigsäure 1. bei Ozaena vera; durch 0·5—10procentige Lösungen wird der fötide Geruch schnell und sicher beseitigt. Man beginnt zweckmässig die Behandlung mit schwächeren Lösungen von 1—2 Procent. Zur Application der Lösung verwendet *v. Stein* 20 Cm. lange und 2·5 Mm. dicke, an beiden Enden geriffte Drähte (Scala Charrière). Das eine Ende wird leicht gekrümmt, um besser unter die Muscheln zu kommen. Auf die gerifften Stellen wird die hygroskopische Baumwolle birnförmig aufgewickelt. Zum Gebrauche giesst man jedesmal ein kleines Quantum der Lösung zur Verhütung der Verunreinigung der ganzen Flüssigkeit ab. Es wird nun das Mittel in alle Stellen bis in den Nasenrachenraum hinein gründlich, massageartig eingerieben und dieses Verfahren bis zur völligen Entfernung aller Krusten fortgesetzt. Diese Procedur geschieht, wenn sie nicht zu sehr reizend wirkt,

die erste Zeit 2—3mal täglich, sobald der Fötor geschwunden ist und die Borken weich geworden sind, genügt einmalige Application täglich. Bei Patienten mit Neigung zur Ekzembildung sind die Nasengänge vor der Procedur mit Zinksalbe oder einfach mit Vaseline zu bestreichen.

2. Zum Desinficiren der durch operative Eingriffe entstandenen Wunden in der Nase, im Nasenrachenraum, im Rachen u. s. w. Auf geschnittene Wunden werden einfach einige Trichloressigsäurekryställchen aufgetragen; für den galvanokaustischen Schorf benützt man eine an der Luft diluirte concentrirte Trichloressigsäure, welche mittelst Watte an die betreffende Stelle gebracht wird.

3. Bei Tonsilitiden nach abgelaufenen acuten Entzündungen wird die Drüse nach 2—4maliger Aetzung der Oberfläche zur früheren Grösse reducirt. Bei lacunären Tonsilitiden, bei denen sich in den tiefen Lacunen Eiter ansammelt, wodurch bekanntlich häufige Exacerbationen des Processes auftreten, führt *v. Stein* die Trichloressigsäurekrystalle mittelst einer feinen, leicht ausgehöhlten, knopfförmigen silbernen Sonde tief in jede Spalte hinein.

4. Um die Aetzung in der Nase, besonders wenn es sich um die hinteren Enden der unteren Muschel handelt, zu localisiren, benutzt *v. Stein* die von ihm empfohlenen, gefensterten Nasenspecula. Die trichloressigsauren Krystalle werden auf dem Boden der schalenförmigen Vertiefung einer eigens construirten Sonde gelegt und vom Rachen aus unter Spiegelcontrole und vorangehender Cocainisirung auf die hinteren Enden der Muscheln applicirt. In ähnlicher Weise hat schon früher *Ehrmann* die Krystalle an die zu ätzende Stelle gebracht. Zu gleichen Zwecken empfiehlt *Cholewa* Sonden, die an Stelle des Knopfes ein längliches, nicht polirtes Oehr haben. Auf das Oehr wird ein Krystall der Trichloressigsäure gelegt; dann fährt man rasch damit über eine Flamme. Hierdurch schmilzt ein Theil des Krystalles und fängt sich im Oehr, während der Rest des Krystalles haften bleibt.

Nach *Winkler* ist das Instrument von *Cholewa* namentlich zu empfehlen, wenn der Eingriff sich auf kleinere,

circumscripte Stellen beschränkt. Für ausgedehntere Aetzungen verwendet *Winkler* die Trichloressigsäure nur noch im flüssigen Zustande und bringt dieselben mit plattenförmigen Aetzmittelträgern an die zu behandelnde Stelle.

Die Krystalle werden entweder auf den Platten des Instrumentes selbst über einer Flamme verflüssigt oder die schon früher gelöste Säure in dünner Schicht auf der Platte vertheilt, wobei die an die Ränder und auf die andere Seite übergeflossene Säure sorgfältig weggewischt wird. Während in der Nase ein mit Cocainvaseline bestrichener Wattebausch eingelegt ist, wird der Aetzmittelträger in der oben angegebenen Weise mit der Säure versehen, hierauf der Wattebausch entfernt, die Platte in die Nase eingeführt und einen Augenblick an die zu behandelnde Schleimhautfläche angedrückt.

Gegen wiederholt auftretende Epistaxis empfiehlt *Cozzolino* eine wässerige Lösung von Trichloressigsäure (1:30—80) mittelst Watte direct auf die blutende Stelle aufzutragen. Um das Gefühl des Brennens zu verhindern, kann der Lösung etwas Cocain zugefügt werden.

Cattaneo verwendet die Trichloressigsäure in der Behandlung der eiterigen Dakryocystitis. Zur Aetzung des erweiterten Sackes ist sie sehr brauchbar, weil sie keine Reactionserscheinungen hervorruft und nach der Tiefe nicht ätzend wirkt.

Nach Spaltung der vorderen Wand des Thränensackes und Desinfection der Höhle wird ein mit Sublimatlösung 1:3000 getränkter Wattetampon eingeführt. Nach 1—3 Tagen wird der Sack durch ein Stückchen Schwamm, welches 12—24 Stunden liegen bleibt, erweitert. Den so erweiterten Sack ätzt er nun mit einem Wattetampon, der in einer Lösung von Trichloressigsäure 2:1 bis 3:1 getränkt ist und der 1—3 Minuten in der Höhle belassen wird. Hierauf wird mit Watte abgetupft und die Wunde in den folgenden Tagen mit Jodoform behandelt.

Bei subacuter und chronischer Urethritis hatten Injectionen von verdünnten wässerigen Lösungen 1:10.000 und 1—2:1000 nach *Lanz* keinen Erfolg. Günstiger wirkten örtliche Aetzungen im Endoskop mit 20—25procentigen Lösungen. Die Aetzungen bewährten sich auch bei Papillomen, Warzen der äusseren Haut und bei Nävis mit Pigmentflecken.

Literatur: *Stanislas de Stein,* L'acide trichloracétique dans les maladies du nez, de la gorge et des oreilles. Congrès international à Paris. Septembre 1889. Compt. rend. et Mémoires, pag. 401—408. — *H. A. Ehrmann,* Ueber die Anwendung und Wirkung des Acidum trichloraceticum bei den Krankheiten der Nase und des Rachens. Aus der Klinik des Prof. *Jurasz* in Heidelberg. Münchener med. Wochenschr. 1890, 9. — *Alfred Lanz,* Acidum trichloraceticum bei einigen Geschlechts- und Hautkrankheiten. Monatsh. f. prakt. Dermat. XIII, Heft 7. — *Cholewa,* Instrumente zur Application der Trichloressigsäure in Nase und Ohr. Monatschr. f. Ohrenhk. 1892, Nr. 2. — *Ernst Winkler* (Bremen), Instrumente zur Application der Trichloressigsäure in der Nase. Therap. Monatsh. 1893, pag. 449. — *Cozzolino,* Bull. med. 1893, Nr. 101. — *Stanislaus v. Stein* (Moskau), Ein weiterer Beitrag zur Anwendung des Acidum trichloraceticum. Monatsschr. f. Ohrenhk. 1894, Nr. 1. — *A. Cattaneo* (Bologna), Dell' acido trichloracetico nella cura delle dacriocisti purulente chroniche. Riforma med. 1894, 18.

Urethan,

Aethylurethan, $NH_2 . CO . OC_2 H_5$, **Carbaminsäureäthylester.**

Urethanum.

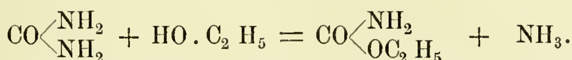
Die therapeutische Anwendung des Urethans wurde in grösserem Massstabe zuerst von *R. v. Jaksch* auf *Nothnagel's* Klinik in Wien 1885 durchgeführt. Er folgte hierbei ebenso wie *Jolly*, der zuerst am Menschen die narkotischen Eigenschaften desselben prüfte, der Anregung von *O. Schmiedeberg*. Bezüglich der physiologischen Wirkung der Carbaminsäureester auf den Organismus schien es von vorneherein wahrscheinlich, dass das Alkoholradical der Fettreihe seine ursprüngliche Wirkung beibehält, dass die Gruppe CO beim Verhalten der Verbindung keine wesentliche Rolle spielen wird, und dass die Gruppe NH_2, wenn sie überhaupt zur Wirkung gelangt, in gleicher Weise wie in den Ammoniakbasen vorzugsweise die Functionscentren des verlängerten Markes beeinflussen wird. Demgemäss war eine Verwendbarkeit des Urethans als „Schlafmittel" auf theoretischer Grundlage wahrscheinlich gemacht.

Als Urethane bezeichnet man im Allgemeinen die Aether der Carbaminsäure von der allgemeinen Formel $CO\langle{}^{NH_2}_{OR}$, in welcher R ein einwerthiges Alkoholradical bedeutet.

Ersetzt man in der im freien Zustande nicht existenzfähigen Kohlensäure $CO\langle{}^{OH}_{OH}$ eine Hydroxylgruppe durch den basischen Rest NH_2, so erhält man die Carbaminsäure $CO\langle{}^{NH_2}_{OH}$, welche bisnun ebenfalls im freien Zustande nicht isolirt werden konnte, jedoch kennt man deren wohlcharakterisirte Alkali- und Erdkalisalze.

(Durch die Untersuchungen von *Drechsel* wurde das Vorkommen von carbaminsaurem Alkali als Vorstufe des Harnstoffs im Blutserum nachgewiesen.)

Wird ferner in der Carbaminsäure der Wasserstoff des Hydroxyls durch ein einwerthiges Alkoholradical ersetzt, so entstehen die Urethane. Von diesen wird der Aethyläther der Carbaminsäure, das Aethylurethan, kurzweg als Urethan bezeichnet. Es entsteht nebst zahlreichen anderen Bildungsweisen auch durch Einwirkung von Aethylalkohol auf Harnstoff bei höherer Temperatur. Bei dieser Reaction wird gleichzeitig Ammoniak frei nach der Gleichung:



$$CO\langle^{NH_2}_{NH_2} + HO.C_2H_5 = CO\langle^{NH_2}_{OC_2H_5} + NH_3.$$

Harnstoff Aethylalkohol Aethylurethan u. Ammoniak.

Zur Darstellung des Urethans in grösserem Massstabe eignet sich jedoch die genannte Reaction, in obiger Weise ausgeführt, nicht, weil das bei derselben frei werdende Ammoniak gleichzeitig zur Rückbildung von Harnstoff Veranlassung gibt. Nimmt man jedoch statt des Harnstoffes salpetersauren Harnstoff, so wird statt Ammoniak Ammoniumnitrat gebildet, welches den Verlauf der Reaction zu alteriren nicht im Stande ist. Es wird daher das Urethan im Grossen nach *Vigier* durch Einwirkung von Aethylalkohol im Ueberschuss auf salpetersauren Harnstoff bei 120—130° C. unter hohem Druck dargestellt. Das Reactionsproduct bildet eine krystallinische, in Wasser leicht lösliche Masse, aus welcher das Aethylurethan durch Ausschütteln mit Aether und Umkrystallisiren des ätherischen Rückstandes aus Wasser leicht rein erhalten wird.

Das Urethan wird in farblosen, säulenförmigen Krystallen oder Blättchen vom Schmelzpunkt 47—50° C. erhalten. Es riecht schwach paraffinähnlich, im reinen Zustande kaum merklich von salpeterähnlichem Geschmack. Nach *Vulpius* wird 1 Th. Urethan gelöst von 1 Th. Wasser, 0·6 Th. Alkohol, 1 Th. Aether, 1·5 Th. Chloroform, 0·8 Th. verflüssigte Carbolsäure, 3·0 Th. Glycerin und 20·0 Th. Olivenöl. Zwischen 170—180° C. siedet es fast ohne Zersetzung. Die wässerige Lösung des Urethans reagirt neutral.

Man prüft auf die Reinheit des Präparates: 1. durch Erhitzen einer Probe auf dem Platinblech; sie muss sich vollständig verflüchtigen und darf keinen unverbrennlichen Rückstand hinterlassen. 2. Durch die Bestimmung des Schmelzpunktes (s. oben). Das Urethan zeigt hierbei deutlich die Erscheinung des Ueberschmelzens, d. h. es kann, wenn es erst einmal geschmolzen ist, erheblich unter seinem Schmelzpunkt abgekühlt werden, ohne zu erstarren; dann genügt jedoch eine geringe Erschütterung, um die ganze Masse plötzlich zur Krystallisation zu bringen. 3. Die 10procentige, wässerige Lösung muss neutral reagiren. 4. In einer

50procentigen, wässerigen Lösung darf weder auf Zusatz von Salpetersäure oder von Oxalsäure eine krystallinische Abscheidung, noch auf Zusatz von Mercuri-Nitrat ein weisser Niederschlag entstehen (Abwesenheit von Harnstoff).

Zum Nachweis des Urethans hat *Jaquemin* (Journ. de Pharm. et. Chim. 1886) folgende Reaction angegeben, welche eventuell auch zur Bestimmung desselben verwendet werden kann.

Wirken gleichzeitig Quecksilberchlorid (auch Mercuri-Nitrat oder Acetat) und Kalilauge auf Aethylurethan, so entsteht zunächst Aethylalkohol und carbaminsaures Kalium, welches sich mit dem Sublimat zu unlöslichem Quecksilbercarbamat umsetzt. Beim Erhitzen mit einem Ueberschusse von Urethan geht letzteres zunächst in Lösung, fällt aber beim Erkalten wieder nieder, im Gegensatz zu der Harnstoffverbindung des Quecksilbers. Wird nun unter Anwesenheit eines noch so geringen Ueberschusses von Kalilauge erwärmt, so geht der weisse Niederschlag unter Gelbfärbung in Quecksilberoxyd über. Man kann die Reaction auch in der Weise ausführen, dass man zu der Urethanlösung vorerst die Kalilösung bringt und dann die Sublimatlösung sehr allmälig zusetzt. Beim Einfallen eines Tropfens der letzteren entsteht zunächst der gelbe Niederschlag von Quecksilberoxyd, welcher beim Umschütteln alsbald in einen weissen Niederschlag von Quecksilbercarbamat übergeht.

Physiologische Wirkung. *O. Schmiedeberg* beobachtete sowohl bei Fröschen als bei Säugethieren und Vögeln nach der Einverleibung von Urethan zunächst in kleineren Dosen eine Abstufung der Grosshirnfunctionen ohne nachweisbare Nebenwirkungen, die Willensäusserungen wurden weniger intensiv, die Empfänglichkeit für Sinneserregungen war vermindert. Bei Steigerung der Gaben kam es zur Abschwächung der willkürlichen Bewegung, zu Bewusstlosigkeit und Empfindungslosigkeit, wie sie im Wesentlichen auch bei der tiefen Chloral- oder Chloroformnarkose angetroffen werden. Dabei bestanden die Respirationsbewegungen nicht nur in ungeschwächter Weise fort, sondern sie nahmen sogar an Frequenz und Tiefe nicht unbedeutend zu. Da nun in diesem Stadium der Urethanwirkung die Centren der Respiration jeder reflectorischen Wirkung von aussen her entzogen sind, so kann es sich, zumal auch die Circulation keine wesentlichen Veränderungen erlitten hat, nur um eine directe Erregung dieser Centren handeln, — diese Wirkung ist auf die NH_2-Gruppe des Urethans zu beziehen. Dieser erregende Einfluss ist so bedeutend, dass es durch das Urethan sogar möglich wird, die flachen und verlangsamten Athemzüge chloralisirter Kaninchen zu vertiefen und zu beschleunigen. Es erleidet also die Circulation in der tiefen Urethannarkose keine wesentliche Beeinträchtigung, das Herz schlägt kräftig und der Blutdruck hält sich auf der normalen Höhe, so dass man sagen kann, dass das Urethan namentlich im Vergleich mit dem Chloralhydrat auf den Blutdruck kaum einen Einfluss ausübt.

Hiermit stehen auch zum Theil die Resultate im Einklang, welche *Coze* durch Injectionen von Urethan unter die Haut und in die Bauchhöhle von Fröschen, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden erhielt. Bei allen Thieren ging dem Schlafe ein kurz dauerndes Aufregungsstadium voraus. Herz und Blutdruck wurden nicht schädlich beeinflusst; während der Urethannarkose war der Hämoglobingehalt des Blutes beinahe um 20 Procent erhöht. Die Temperatur sank in allen Fällen um ein Geringes bis 1° C., nur durch sehr grosse Dosen konnte er Collapstemperaturen erzeugen.

Eine Temperaturabnahme constatirten überdies *Eloy* und *Ughi*.

v. Anrep unterscheidet auf Grund von Thierversuchen drei Stadien der Urethanwirkung: 1. Das der Excitation mit Beschleunigung der Athmungs- und Herzfrequenz, 2. das des Schlafes mit Verlangsamung der Athmung und Abnahme der Reflexe und der Temperatur, 3. das des Koma, welches bei fortgesetzter Abnahme der Athemfrequenz zum Tode führt.

Es empfahl *Schmiedeberg* somit die ersten Grade der Urethanwirkung, die Abstumpfung der allgemeinen Sensibilität und gewisser psychischer Functionen in jenen Zuständen therapeutisch zu verwerthen, bei denen das Bedürfniss nach Ruhe und Schlaf vorhanden, der Eintritt des Schlafes jedoch durch Erregungszustände im Gebiete des Grosshirns erschwert wird; ausserdem sollte das Urethan in Fällen, in denen der Geruch und Geschmack des Paraldehyds für dessen Anwendung störend ist und wenn die Wirkungen des Chloralhydrates auf Herz, Gefässe und Respiration vermieden werden müssen, von Nutzen sein.

Huchard fand am Kaninchen nach sehr grossen Dosen Herabsetzung der Temperatur, der Motilität, aber keine Störung der sensoriellen Functionen. Bei Meerschweinchen sah er vermehrte Speichelsecretion und kurz dauernde Hyperästhesie nach dem Erwachen.

Ueber das chemische Verhalten beobachtete Verfasser in Gemeinschaft mit Freiherr *Prokop v. Rokitansky*, dass das Urethan in Substanz, mit der Zunge in Berührung gebracht, Wasser entziehend und gelinde ätzend wirke. Concentrirte wässerige Lösungen von Urethan bewirken in schwachsauren Eiweisslösungen allmälig eine flockige Abscheidung von Eiweiss. Trägt man in concentrirte Eiweisslösungen Urethan bis zur Sättigung ein, so entsteht eine durchsichtige feste Gallerte. Bei der künstlichen Verdauung mit Magensaft wird das Urethan nicht verändert. Diese Thatsachen sind von Interesse in Bezug auf das Auftreten von Erbrechen, welches manchmal nach dem Einnehmen des Urethans beobachtet wurde.

Wie *Jacquemin* fand, kann man dem Harn zugesetztes Urethan durch Ausschütteln mit Aether entziehen und durch die

oben pag. 66 angegebene Reaction im Harn direct nachweisen. Wir fanden nun, dass beim Menschen nach Einnahme von Urethan aus dem Harn dieses durch Ausschütteln mit Aether und durch die Reaction von *Jacquemin* sich nur zum Theile direct nachweisen lässt. Zugleich tritt im Harne in geringerer Menge eine reducirende Substanz auf. Ebenso wie das Urethan nach *Jacquemin*, mit Quecksilberchlorid und Kalilauge zusammengebracht, einen weissen Niederschlag liefert, der sich in der Wärme löst und den *Jacquemin* für Quecksilbercarbamat hält, in gleicher Weise bildet sich, wie wir fanden, auch eine analoge Verbindung beim Zusammentreffen von Urethan mit Kupferoxyd und Kalilauge. Diese Verbindung ist von bläulichweisser Farbe, löst sich ebenfalls beim Kochen und scheidet sich beim Erkalten wieder aus.

Versetzt man also den nach innerlichem Gebrauch von Urethan entleerten Harn vorsichtig mit Kupferoxyd und Kalilauge, so erhält man zunächst einen bläulichweissen Niederschlag. Kocht man hierauf, so löst sich der Niederschlag; beim Erkalten der Probe scheidet sich derselbe wieder aus, zu gleicher Zeit findet man eine nicht geringe Menge Kupferoxydul am Boden des Gefässes abgeschieden.

Auch das Urethan als solches reducirt in alkalischer Lösung Kupferoxyd. Hierbei entsteht aber Geruch nach Aldehyd und zumeist auch ein Metallspiegel auf der Eprouvette.

v. Jaksch, der das Urethan bei den verschiedensten Krankheiten versuchte, bezeichnet es in jenen Fällen, wo es seine Wirksamkeit entfaltet, in Gaben von 0·1 als ein Hypnoticum, welches ruhigen Schlaf erzeugt, der für den Kranken ohne jede üble Nebenwirkung ist. Da es vorwiegend auf das Gehirn wirkt, ohne die Erregbarkeit der peripheren sensiblen Nerven irgendwie zu beeinflussen, ist es unwirksam gegen den Husten der Phthisiker, gegen Neuralgien. Hiermit stimmen auch die Erfahrungen *Sticker's* überein. Es tritt die Wirkung zur stillen Abendzeit leichter ein, als am Tage bei hellem Licht und bei Geräuschen. Die Reflexbewegungen sind im Schlafe nur wenig beeinflusst, die Pupillen reagiren gut. Bei einigen Kranken wurde während des Urethanschlafes stärkere Schweissabsonderung beobachtet.

Kraepelin fand das Mittel bei Melancholie und bei allgemeiner Paralyse wirksam; jedoch in den Aufregungsstadien der letzteren, ebenso wie bei Manie und Delirium tremens musste er zum Paraldehyd greifen. Auch *R. Otto*

und *W. König* hatten im Excitationsstadium der Paralytiker selbst von sehr grossen Dosen bis zu 6—8 Grm. Urethan keine Erfolge, jedoch von Gaben zu 2—4 Grm. bei den Depressionszuständen und Angstgefühlen der Epileptiker.

Maresti fand es in Tagesgaben von 2·0—3·0 in einem Falle von Tetanus traumaticus, in dem grosse Dosen Chloralhydrat nicht halfen, von bester Wirkung.

Nach *C. Hübner* und *G. Sticker* sollen zu grosse Dosen den Nachtheil haben, dass durch den überwiegenden Einfluss der NH_2-Gruppe auf die Functionscentren des verlängerten Markes die narkotische Wirkung des Kohlenwasserstoffrestes ($C_2 H_5$) auf das Gehirn zurückgedrängt werde. So beobachteten sie in einem Falle, dass ein Patient, der nach 2·0 Urethan gesunden Schlaf hatte, nach 4·0 nicht schlafen konnte. Daher soll man von vorneherein kleinere Gaben in öfterer Wiederholung (1·0 $^1/_2$—1stündlich) verabreichen. Bei Gaben von 2—4 Grm. traten auch beim Menschen merkliche Beschleunigung und Vertiefung der Athemzüge ein, dementsprechend stieg auch die Pulsspannung unter gleichzeitiger stetiger Abnahme der Pulsfrequenz.

v. Jaksch empfahl das Urethan namentlich für die Kinderpraxis als sicher wirkendes und ungefährliches Hypnoticum. Nach *Otto* und *König* scheinen Kinder selbst grössere Gaben Urethan besser zu vertragen wie Erwachsene, sie wendeten es besonders bei den Excitationszuständen blöder Kinder erfolgreich an. *Demme* empfiehlt es bei idiopathischer Eklampsie der Kinder, bei 3—10 Monate alten Kindern in Gaben von 0·15—0·30 in einigen Esslöffeln Zuckerwasser gelöst.

Von unangenehmen Nebenwirkungen ist auch das Urethan nicht ganz frei, doch sind diese bei mässigen Gaben zumeist durch die individuelle Disposition der Kranken, die wir uns hier durch den nutritiven und functionellen Zustand des Grosshirns gegeben denken können, verursacht. So beobachtete *Tobias Lang* eine neurasthenische Frau, die nach dem Urethanschlaf beim Erwachen über ein Gefühl von intensiver Schwere im Kopfe klagte und noch eine Zeit lang somnolent war. Eine andere Frau hatte nach dem Erwachen

ein Gefühl von intensiver Hitze im Gesichte und am Körper *(Schütz)*. Nach Eingabe grosser Dosen beobachtete schon *Schmiedeberg* bei Hunden Erbrechen. Sehr grosse Dosen bewirken manchmal auch Schwindel, Flimmern vor den Augen, Schwere des Kopfes *(Sieveking, Surzýcki)*.

Kraepelin, R. Otto und *W. König* sahen bei Geisteskranken nach grösseren Gaben (4—6—8 Grm.) Erbrechen auftreten und *Sticker* dasselbe nach der Einführung von 3·0 Urethan bei einem an Leukämie Leidenden, der auch andere Medicamente nicht vertrug. *Sticker* beobachtete bei $^1/_4$ seiner Fälle in den nächsten 12 Stunden nach Einverleibung des Mittels eine Steigerung der Wasserausscheidung durch den Harn um das Doppelte der vorher beobachteten Menge. Ueber das Auftreten von Albuminurie nur in einem Falle berichtet *Umpfenbach*. Der Appetit wird auch durch fortgesetzte Anwendung des Mittels in mässigen Dosen nicht beeinträchtigt, jedoch durch grosse Gaben. Geringere oder stärkere Vermehrung des Schweisses beobachteten *Ober, Sticker* und *Huchard*.

Auch Verfasser und *Prokop v. Rokitansky* beobachteten in einigen der Fälle, in denen 2·0—3·0 Urethan des Abends als Hypnoticum gegeben wurden, deutliche Steigerung der Diurese. In Fällen, wo das Mittel die hypnotische Wirkung in der üblichen Dosis versagte, blieb auch die Vermehrung der Harnmenge aus.

Nach den Thierversuchen von *Coze* (Bull gén. de thérap. 1886, 8) ist das Urethan ein vorzügliches Antidot des Strychnins, sowohl geeignet, bestehende Strychninkrämpfe zu unterdrücken, als auch bei gleichzeitiger Darreichung von Strychnin und Urethan das Auftreten der Krämpfe zu verhindern.

Nach *Mairet* und *Combemale* tritt rasche Angewöhnung an das Mittel ein. Schon nach 5—7 Tagen, auch noch früher, soll sich die Wirkung des Urethans so weit abstumpfen, dass ein Aussetzen des Mittels für mehrere Tage nothwendig wird. *Umpfenbach* klagt, dass er, wenn überhaupt ein Erfolg eintrat, rasch mit den Dosen steigen musste.

Man wird daher das Urethan vortheilhaft bei idiopathischer Schlaflosigkeit, ferner in allen jenen Fällen als Hypnoticum anwenden, wo bei geschwächten Individuen während fieberhafter Krankheiten, leichte Aufregungszustände den Eintritt des Schlafes verhindern, wo die Anwendung des Chloralhydrates wegen seiner herzlähmenden Wirkung zu

vermeiden ist, und wo die Anwendung des Paraldehyds wegen seiner den Kranken und dessen Umgebung belästigenden Eigenschaften mit Schwierigkeiten verbunden ist; ferner bei Herzfehlern, wenn keine besonderen Athembeschwerden bestehen; unsicher wirkt es bei Delirium tremens und den Aufregungszuständen der Geisteskranken, ganz wirkungslos ist es bei allen schmerzhaften Zuständen. Einen Hauptfehler des Mittels bildet aber die Inconstanz seiner Wirkung.

Dosirung: Innerlich in 10procentiger Lösung: Kindern von 12—18 Monaten 0·25, Kindern von 2 Jahren 0·5, für ältere Kinder 1·0, für 10—14 Jahre alte Patienten 1·5—2·0 pro dosi. Erwachsenen 2·0—4·0 Grm., in $^1/_4$—$^1/_2$stündlichen Gaben von 1—2 Grm. In Ausnahmsfällen (bei Paralytikern) bis zu 6—8 Grm., aber nicht höher. Als Corrigens Syr. cort. aurantiorum.

Als Klysma bei Kindern von 3—10 Monaten 0·1 Urethan auf 100·0 Wasser gelöst pro dosi, mehrmals hinter einander gereicht bei Eklampsie der Kinder *(Demme)*.

Subcutane Injectionen von 30procentigen Lösungen nach *Rottenbiller*. Die Injectionen sollen gut vertragen werden und es genügen geringere Mengen, um eine ausreichende Schlafwirkung zu erzielen. So reichten 1—3 Einspritzungen von je 0·25 Grm. Urethan hin, um einen 6—8stündigen Schlaf herbeizuführen. Es macht auch der hohe Preis des Urethans die subcutane Anwendung desselben empfehlenswerth.

1. Urethani 3—4—5·0
Aq. tiliae 40·0
Syr. cortic. aurant. 20·0
M. D. S. Auf 2mal zu nehmen.
Schlafmittel für Erwachsene.
Huchard.

2. Urethani 0·2
Aq. tiliae.
Syrup. simpl.
Syrup. aurantii aa. 20·0
M. D. S. Alle 2 Stunden 1 Kaffeelöffel voll.
Schlafmittel für ein 2 Monate altes Kind. *Huchard.*

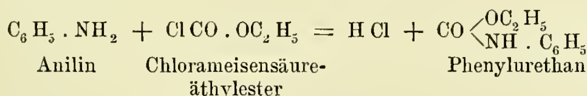
Auch das Methylurethan, Aethylidenurethan und das Chloralurethan wurden von *C. Hübner* und *G. Sticker* auf ihre hypnotischen Eigenschaften geprüft. Die beiden ersteren erwiesen sich als wirkungslos (das Chloralurethan s. pag. 37). In jüngster Zeit hat *P. Binet* das pharmakologische Verhalten einerseits des Methyl- und Aethyl-Urethans, andererseits der acetylirten Substitutionsproducte dieser studirt. Dabei ergab sich, dass die ersteren Urethane umso energischer wirken, ein je höheres Moleculargewicht dem eingeführten Alkoholreste zukommt. Wird ein Wasserstoffatom im NH_2 durch Acetyl ersetzt, so werden hierdurch die physiologischen Eigenschaften des Molecüls nicht verändert, jedoch nimmt die Toxicität der Substanz in einem genau messbaren Verhältnisse ab.

Literatur: *O. Schmiedeberg,* Ueber die pharmakologischen Wirkungen und die therapeutische Anwendung einiger Carbaminsäure-Ester. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1885. — *R. v. Jaksch,* Urethan, ein neues Hypnoticum. Wiener med. Blätter. 1885, 33 u. 34. — *Georg Sticker,* Das Urethan als Hypnoticum. Deutsche med. Wochenschr. 1885, 48. — *T. Lang,* Zur therapeutischen Wirkung einiger neuer Arzneimittel. Wiener med. Presse. 1886, 6. — *E. Kraepelin,* Zur Wirkung des Urethans. Neurol. Centralbl. 1886, 5. — *E. Ughi,* Ueber die Wirkung des Urethans. Annal. di Chim. e di Farm. April 1886; Centralbl. f. ges. Therap. 1887, 1. — *H. Huchard,* Action hypnotique de l'uréthane. Bull. gén. de thérap. 1886, Heft 3 u. 4. — *R. Otto* u. *W. König,* Beiträge zur Wirkung des Urethans bei Geisteskranken. Centralbl. f. Nervenhk. 1886. — *H. Rottenbiller,* Zur Wirkung des Urethans bei subcutaner Anwendung. Centralblatt f. Nervenhk. 15. Mai 1886. — *C. Sighicelli,* L'uretano nei pazzi. Arch. ital. per le malat. nerv. 1886, F. 4. — *Coze,* Recherches sur l'action physiologique de l'uréthane etc. Bull. gén. de thérap. 30. April 1886. — *Sieveking,* Brit. med. Journ. 17. Juli 1886; *Virchow-Hirsch,* 1886, I, pag. 383: Ref. *A. Mairet* et *Combemale,* Recherches sur l'action thérapeutique de l'uréthane. Compt. rend. CII, pag. 827. — *Langowoi,* Ueber die physiologische und therapeutische Wirkung des Urethan. Petersburger med. Wochenschr. 1887, 5. — *R. Demme,* Ueber die einfach beruhigende Wirkung des Urethans. 24. Bericht über die Thätigkeit der *Jenner*'schen Kinderhospitales in Bern. — *Umpfenbach,* Beruhigungs- und Schlafmittel bei Geisteskranken. Therap. Monatsh. 1889, pag. 255. — *Maresti,* Urethan gegen Tetanus traumaticus. Raccoglitore med. Sept. 1890. — *Surzycki,* Przeglad lekarska. 1891, 15—16. *Virchow-Hirsch,* Jahresber. 1891, I, pag. 463, Ref. — *Richard Friedländer,* Urethan. Therap. Monatsh. 1894, pag. 41. — *P. Binet,* Recherches pharmacologiques sur quelques uréthanes et sur la thio-urée. Revue méd. de la suisse romande. Sept. 1893, pag. 549 u. Oct. 1893, pag. 628.

Euphorin, $CO\langle^{OC_2H_5}_{NH.(C_6H_5)}$, Phenylurethan.

Das Euphorin wurde im Jahre 1890 auf Anregung des Prof. *Giacosa* von *L. Sansoni* in Turin therapeutisch versucht und wegen seiner antithermischen, antirheumatischen, analgetischen und antiseptischen Wirkung zur medicamentösen Anwendung empfohlen. Wie uns die obenstehende Constitutionsformel des Euphorins belehrt, enthält dasselbe die Elemente des Anilins und des Urethans in sich vereinigt. Man kann daher das Euphorin als ein Anilin auffassen, in welchem 1 Atom H der NH_2-Gruppe durch den einwerthigen Rest des Urethans ersetzt ist, wodurch es eine gewisse Analogie mit dem Acetanilid (Antifebrin) darböte, oder andererseits als ein Aethylurethan, in welchem 1 Atom H der NH_2-Gruppe durch Phenyl, C_6H_5, ersetzt ist. Die Stelle, die wir dem Euphorin hier anweisen, entspricht der letzteren Auffassung.

Man erhält das Euphorin durch Einwirkung von Anilin auf Chlorameisensäureäthylester, wobei unter Abspaltung von Salzsäure die Verbindung entsteht:



$$\underset{\text{Anilin}}{C_6H_5.NH_2} + \underset{\text{Chlorameisensäure-äthylester}}{ClCO.OC_2H_5} = HCl + \underset{\text{Phenylurethan}}{CO\langle^{OC_2H_5}_{NH.C_6H_5}}$$

Das Reactionsproduct wird aus verdünntem Weingeist umkrystallisirt.

Das Phenylurethan ist ein farbloses, krystallinisches, bei 49—50° C. schmelzendes Pulver von schwachem aromatischem Geruche, von erst kaum merklichem, später schärfer werdendem Geschmacke, der an Gewürznelken erinnert. Es ist in kaltem Wasser schwer löslich, leicht in heissem Wasser, sehr leicht in Alkohol und Aether, ziemlich löslich in Mischungen von Wasser und Alkohol,

z. B. in Weisswein; hinreichend löslich, um praktisch verwerthbare Lösungen zu geben.

Die Prüfung auf Reinheit verlangt, dass das Phenylurethan sich in concentrirter Schwefelsäure klar und ohne Färbung löse, dass es beim Erhitzen ohne Rückstand verbrenne; werden 0·5 Grm. Phenylurethan mit 5 Ccm. Wasser verrieben, so darf das Filtrat durch Silbernitratlösung nicht getrübt werden.

In den Versuchen von *Sansoni* an Hunden zeigte selbst nach Anwendung hoher Dosen von Euphorin der Blutdruck keine Erniedrigung. Nach der directen Einführung von Euphorin in's Blut wurde keine Aenderung des normalen spectroskopischen Verhaltens gefunden. Auch bei der Application des Mittels in toxischen Dosen wurde Methämoglobinämie nicht erzeugt. Nach dem Einnehmen des Mittels zeigt der Harn die Reaction des p-Amidophenols (s. bei Phenacetin) entweder direct oder nach dem Destilliren des mit kohlensaurem Kali versetzten Harnes, es wird also aus dem Mittel im Organismus Anilin abgespaltet. In einer alkalischen Lösung von Phenylurethan spalten Gewebsstücke (auch Pankreas) bei 37° C. aus der Substanz Phenol ab.

Sansoni versuchte die antithermische Wirkung des Mittels bei Ileotyphus, Pneumonie, acuten Gelenksrheumatismus, Influenza etc. $^1/_2$—1 Stunde nach dem Einnehmen des Euphorin begann die Temperatur zu sinken. In einigen Fällen war die Temperaturabnahme zuerst von Hitzegefühl begleitet, dem manchmal Schweissausbruch folgte. Das Maximum der Temperaturabnahme wurde gewöhnlich in 3, seltener in 6 Stunden erreicht; die Wirkung dauerte durchschnittlich 5—7 Stunden, seltener kürzer, zuweilen länger. Der Wiederanstieg der Temperatur geschah plötzlich und war zumeist von Schüttelfrost begleitet. In einzelnen Fällen, in denen das Fieber sehr hoch war, fiel die Temperatur unter dem Einflusse des Heilmittels selbst bei gewöhnlichen Dosen unter die Norm, in einem Falle um mehr als 2°. Während der Apyrexie empfinden die Kranken allgemeines Wohlbefinden, selbst in Fällen mit subnormaler Temperatur. Nur selten wurde leichte und vorübergehende Cyanose beobachtet. Puls und Athmung zeigten eine der Temperaturabnahme entsprechende Verlangsamung. Doch war die antipyretische Wirkung des Euphorins nicht immer gleichmässig, indem gleiche Dosen bei verschiedenen Individuen verschieden intensiv wirkten. Es empfiehlt sich daher, mit kleinen Dosen

zu beginnen. Andererseits traten selbst während der subnormalen Temperaturen keine Collapserscheinungen auf.

Die bei fieberhaften Kranken nach Einnahme des Mittels auftretende höhere Pulswelle fasst *Sansoni* als Zeichen einer vasomotorischen Paralyse auf. Auf den Krankheitsprocess an und für sich hatte das Mittel keinen Einfluss.

Die Abwesenheit ernster Erscheinungen während der Collapstemperatur möchte *Sansoni* darauf zurückführen, dass beim Zerfall des Mittels im Organismus die Aethyl- = C_2H_5-Gruppe sich der Wirkung der Phenyl- = C_6H_5-Gruppe entgegenstellt. Nach unserer Ansicht müsste in diesem Kampfe die leicht oxydable C_2H_5-Gruppe nur zu rasch unterliegen.

Die antirheumatische Wirkung des Mittels wird beim acuten Gelenksrheumatismus nach Tagesgaben von 1·5 bis 2·0 Grm., und zwar besser in grösseren Einzeldosen bald bemerkbar; das Fieber und die Schmerzen schwinden und die Bewegung wird sofort freier. Beim chronischen Gelenksrheumatismus leistete es nicht mehr oder ebenso wenig wie die üblichen Antipyretica.

Die analgetische Wirkung war deutlich in Fällen von Orchitis, geringer bei Ischias, Neuritis cubitalis, Trigeminusneuralgien, sie blieb ganz aus bei Migräne, Intercostalneuralgie. Die Gaben müssen 1—2 Grm. während 24 Stunden betragen.

Antiseptisch wirkt das Mittel in Pulverform auf alten Geschwüren und in chronischen Ophthalmien ausgezeichnet; die Eiterung verschwindet und die Vernarbung tritt unverzüglich ein. *Sansoni* hält diese Wirkung für eine der Hauptvorzüge des Mittels. Italienische Aerzte *(Peroni, Bovero, Oliva, Bossi, Curti)* empfehlen es an Stelle des Jodoform bei Decubitus, Brandwunden, bei venerischen Geschwüren, überdies bei Aphthen im Munde und bei parasitären Hautkrankheiten.

Die Wirkung des Euphorins wurde von *Köster* sehr eingehend nachgeprüft und seine Angaben stimmen im Wesentlichen mit denen *Sansoni's* überein. Auch er beobachtete keine unangenehmen Nebenwirkungen des Mittels und hebt das Fehlen von Collapserscheinungen hervor; zugleich betont er aber ebenfalls die ungleiche Wirkung desselben selbst bei einem und demselben Patienten, so dass

einmal eine bedeutende Temperatursenkung erzielt wurde, ein anderes Mal gar keine, ohne dass sich hierfür ein Erklärungsgrund finden liess. Nach ihm füllt das Mittel keine Lücke in unserem Arzneischatze aus; wegen seiner unsicheren Wirkung wird es die bisherigen Antipyretica nicht verdrängen, als Sedativum und Antirheumaticum steht es den gebräuchlichen Mitteln entschieden nach.

Dosirung. Innerlich: als Antipyreticum und Antirheumaticum 1·0—1·5 Grm. pro die in Oblaten oder in Wein; diese Gabe soll von kräftigen Individuen sehr gut vertragen werden, während sie bei schwachen zu Collapstemperatur führt. Patienten unter 15 Jahren 0·5 auf 2 Gaben vertheilt, mit 1/2 Stunde Abstand gegeben. Am besten beginnt man die Behandlung nie mit grösseren Gaben als 0·1 Grm. 0·5 Grm. Euphorin soll 1 Grm. Antipyrin in der Wirkung gleich kommen. Als Analgeticum 1—2 Grm. binnen 24 Stunden.

Aeusserlich als Pulver auf die Geschwüre gestreut.

Das Euphorin darf mit Antipyrin nicht gleichzeitig verordnet werden; beim Verreiben beider Mittel tritt nach *W. A. Suchanek* eine Verflüssigung der Mischung ein; es bildet sich eine ölige Flüssigkeit, welche im Wasser sehr wenig löslich ist.

Literatur: *L. Sansoni*, Beobachtungen und Erfahrungen über die pharmakologischen und therapeutischen Wirkungen des Euphorins. Therap. Monatsh. 1890, pag. 452. — *W. A. Suchanek*, Unverträglichkeit von Antipyrin mit Euphorin. Pharmaceut. Presse. 1891, Nr. 11. — *F. Adler*, Ueber die analgetische und antirheumatische Wirkung des Euphorins. Wiener med. Wochenschr. 1891, Nr. 17. — *H. Köster*, Ueber Euphorine. Aus der medicinischen Abtheilung des allgemeinen Krankenhauses zu Gothenburg. Therap. Monatsh. 1892, pag. 397. — *G. Cao*, Riforma med. 1892, 18., 19., 20. Nov.

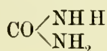
Dulcin (Sucrol), $CO\langle^{NH \cdot C_6H_4 \cdot OC_2H_5}_{NH_2}$ (1:4)

p-Phenetolcarbamid.

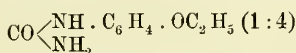
p-Aethoxyphenylharnstoff.

Dulcin als Süssstoff ist ein Concurrent des Saccharins, demnach ein Süssstoff ohne Nährwerth, welcher für den Arzt in diätetischer Beziehung als ein Süssungsmittel für die Kost des Diabetikers, ferner in hygienischer Beziehung als Ersatzmittel des Zuckers in Früchtenconserven, Wein u. s. w. in Betracht kommt.

Der als Dulcin bezeichnete Süssstoff wurde im Jahre 1884 von *J. Berlinerblau* durch Einwirkung von Kaliumcyanat auf salzsaures Paraphenetidin zuerst dargestellt. Dabei entsteht cyansaures p-Amidophenetol, welches analog, wie sich Ammoniumcyanat zu Harnstoff umlagert, sich gleichfalls zu einem Harnstoff umlagert, in welchem 1 Atom H durch p-Aethoxyphenyl, $C_6H_4OC_2H_5$ — dem Paraphenetolrest substituirt wird:



Harnstoff (Carbamid)



p-Phenetolcarbamid.

Es ist von Interesse, dass, wenn in obiger Formel das Aethoxyl (OC_2H_5) durch die Methoxylgruppe (OCH_3) ersetzt wird, die entstehende, dem Dulcin analoge Substanz nur eine sehr geringe Süsskraft besitzt.

Die chemische Constitution des Dulcins als ein Harnstoffderivat ermöglicht auch andere Darstellungsarten dieser Substanz, so z. B. ist *Thoms* durch Erhitzen von Paraphenitidin mit Harnstoff, in Gegenwart einer Mineralsäure ebenfalls zum Dulcin gelangt. Die bisher patentirten Verfahren der Darstellung verwerthet allein die Firma Riedel.

Das Dulcin bildet, aus Wasser krystallisirt, farblose Nadeln oder Schüppchen von süssem Geschmack, die bei 173—174° C. schmelzen. 1 Th. Dulcin löst sich in 150 Th. siedendem oder 800 Th. kaltem Wasser (15° C.), ferner in 25 Th. Weingeist von 90 Procent oder in 80 Th. Weingeist von 45 Procent oder in

480 Th. Glycerin. Die Süsskraft des Dulcins soll diejenige des gewöhnlichen Zuckers um das 200—250fache übertreffen. Das Dulcin lässt sich unzersetzt nicht sublimiren und ist mit Wasserdämpfen nicht flüchtig.

Als Identitätsreactionen des Dulcins kann man folgende Proben ausführen:

1. Erhitzt man in einer Eprouvette 0·05 Grm. Dulcin mit 5 Tropfen concentrirter Schwefelsäure bis zum beginnenden Sieden, verdünnt nach dem Erkalten mit 100 Ccm. Wasser und überschichtet die Flüssigkeit mit Ammoniak; so entsteht an der Berührungsstelle ein blauer Ring, welcher nach längerem Stehen an Intensität der Farbe und an Ausdehnung zunimmt (*Berlinerblau*).

2. Versetzt man einige Kryställchen Dulcin in einem Porzellanschälchen mit einigen Tropfen rauchender Salpetersäure, so entsteht ein orangegelb gefärbter Körper, der beim Abdampfen auf dem Wasserbade zur Trockne als lackartiger orangegelber Rückstand zurückbleibt, welcher in Alkohol, Aether und Chloroform löslich ist. Versetzt man diesen Rückstand mit 2 Tropfen Acid. carbol. liquefact., 2 Tropfen concentrirter Schwefelsäure und mischt mit dem Glasstabe, so färbt sich das Gemisch intensiv blutroth. In Chloroform ist die Mischung mit prächtig rother Farbe löslich (*Neumann-Wender*).

Das Dulcin wird ähnlich dem Saccharin als Süssstoff empfohlen. Nach *Ewald* hat es einen weniger intensiv süssen Geschmack wie letzteres und dürfte von den Patienten weniger „künstlich süss" empfunden werden. Da dieser Süssstoff für Diabetiker, Fettleibige, ferner zum Versüssen alkoholischer Genussmittel oder von Früchtenconserven nur dann empfohlen werden kann, wenn er sich für den menschlichen Organismus in der bei dieser Verwendung in Betracht kommenden Menge als absolut unschädlich erweist, so wurde die physiologische Wirkung des Dulcins mehrfach geprüft.

Aldehoff fand, dass bei Hunden nach längerer Darreichung des Dulcins in Grammdosen der Harn braunroth wird und die sichtbaren Schleimhäute sich gelb verfärben. Dabei kam es zu verminderter Fresslust, Erbrechen und zunehmender Abmagerung. Ein kleiner Hund von 3·5 Kgrm., der nach etwa 20 Tagen starb, bot bei der Section das Bild eines schweren Ikterus dar. Am Kaninchen traten Störungen des Allgemeinbefindens nach Darreichung des Dulcins nicht ein. In den Versuchen von *Kossel* zeigten sich ebenfalls die Kaninchen im Verhältniss zum Körpergewicht gegen das Dulcin widerstandsfähiger wie Hunde, doch war auch bei letzteren Thieren die Wirkung keine so eingreifende, wie in den Versuchen von *Aldehoff*.

Hunde von 20—25 Kgrm. Körpergewicht vertrugen 2 Grm. Dulcin ziemlich gut. Nach 5 Tagen liess die Fresslust nach, kehrte nach einigen

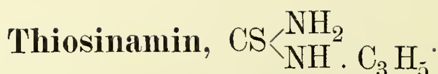
Tagen aber trotz fortgesetzter Einnahme wieder zurück, und als nach 25 Tagen die Fütterungsperiode abgeschlossen wurde, zeigte sich bei beiden Hunden keine merkliche Gewichtsabnahme. 4 Grm. Dulcin bewirkten bei Huuden Erbrechen; am 14. Fütterungstage trat Gallenfarbstoff im Urin auf. Nach dem Aussetzen der Gabe erholten sich die Hunde bald. Nach einer einmaligen Gabe von 10 Grm. Dulcin bei einem 25 Kgrm. schweren Hunde war dieser am nächsteu Tage völlig munter. *(Kossel.)*

R. Kobert dehnte die Prüfung des Dulcins auf Katzen aus, welche bekanntlich gegen blutzersetzende Gifte (Ikterus in den Versuchen von *Aldehoff)* noch empfindlicher sind wie Hunde. Dabei zeigte sich das Dulcin in kleinen Dosen für Katzen unschädlich; abnorm hohe Dosen machten diese Thiere krank und tödteten sie schliesslich; jedoch nicht auf dem Wege der Blutzersetzung, es führten vielmehr rein cerebrale Lähmungserscheinungen den tödtlichen Ausgang herbei.

Kleine Dosen bis zu 0·3 Grm. pro Thier (von 2·0—2·5 Kgrm. Gewicht) kounten längere Zeit ohue Schaden gereicht werdeu. Grosse Doseu von 1·0 bis 2·0 Grm. pro Thier machten sofort Speicheln, Uebelkeit, Erbrechen, auch wohl Durchfall und binnen 30 Minuten deutliche Narkose, so dass die Katzen auf den Beinen schwankten und umfielen, als hätten sie Alkohol erhalten. Respiratiou und Puls nicht sonderlich alterirt, ebensowenig die Pupillen. Wiederholt man diese Fütterung täglich, so tritt zumeist schon in der ersten Woche der Tod ein. Der Harn enthielt niemals deutlich Gallenfarbstoff, nur währeud des Eudes Eiweiss.

In den Versuchen von Prof. *Ewald* an Patienten des Augusta-Hospitals wurden von an Dyspepsie leidenden Kranken 3 Wochen hindurch täglich 16 Stück Dulcinpastillen, welche fast 8 Grm. Dulcin in toto enthielten, ohne Verdauungsstörung zu bewirken, gut vertragen. In anderen Fällen wurden 1·5 Grm. pro die ebenfalls ohne schädliche Nebenwirkung genommen.

Literatur: *G. Aldehoff,* Zur Kenntniss des Dulcins. Aus der medicinischen Universitäts-Poliklinik zu Halle a. S. — *Kossel* und *Ewald,* Ueber das Dulcin. Sitzungsber. d. Berliner physiol. Gesellsch. v. 14. April 1893, siehe Sitzungsber. Nr. 11, pag. 5. — *Neumann Wender,* Eine empfindliche Reaction auf Paraphenetolcarbamid. Pharm. Post. 1893, 22. — *R. Kobert,* Ueber Dulcin. Centralbl. f. innere Med. 1894, Nr. 16.



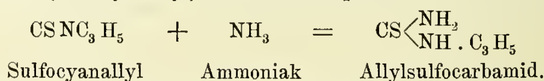
Thiosinamin, $CS\langle{}^{NH_2}_{NH\,.\,C_3H_5}$.

Allyl-Thioharnstoff, Allylsulfocarbamid.

Thiosinaminum, Rhodallin.

Das Thiosinamin wurde von *Hans v. Hebra* als ein Mittel empfohlen, welches, subcutan einverleibt, an krankhaften Geweben eine locale Reaction, ohne Mitbetheiligung des Gesammtorganismus, zu erzeugen fähig ist. Nach den Versuchen von *Froschauer* werden Thiere durch subcutane Injectionen von Thiosinamin gegen Infectionen mit bacillären Contagien immunisirt. Wir hätten demnach im Thiosinamin eine Substanz von bekannter chemischer Constitution, welcher ähnlich einem auf Bacillenculturen gewonnenen Heilserum die Fähigkeit zukäme, Thierorganismen gegen bacilläre Infection immun zu machen.

Man erhält das Thiosinamin durch directe Einwirkung von Ammoniak auf Allylsenföl (Sulfocyanallyl) als Additionsproduct der beiden Substanzen



$$CSNC_3H_5 \quad + \quad NH_3 \quad = \quad CS\langle{}^{NH_2}_{NH\,.\,C_3H_5}$$

Sulfocyanallyl Ammoniak Allylsulfocarbamid.

Dabei muss, damit der substituirte Harnstoff entstehe, im Additionsproducte dieselbe Umlagerung vor sich gehen wie bei der Bildung des Harnstoffes aus isocyansaurem Ammoniak.

Die Darstellung der Verbindung erfolgt nach der vom Deutschen Arzueibuche angegebenen Vorschrift in folgender Weise: In einem Kölbchen werden 3 Th. Senföl mit 3 Th. Weingeist und 6 Th. Ammoniakflüssigkeit gemischt. Durch Erwärmen auf 50° verschwindet der Senfölgeruch und das ursprünglich trübe Gemisch wird klar. Nach dem Erkalten scheiden sich Krystalle von Thiosinamin ab. Die über diesen stehende Mutterlauge verdampft man auf dem Wasserbade in der Weise, dass man eine neue Menge erst dann zugiesst, wenn der Ammoniakgeruch aus der verdampfenden Flüssigkeit verschwunden ist. Die Gesammtmenge der erhaltenen Krystalle krystallisirt man schliesslich aus 2 Th. siedenden Wassers um.

Das Thiosinamin bildet farblose, schwach lauchartig riechende, bitterschmeckende, bei 74° schmelzende Prismen, die in Wasser, Alkohol und Aether leicht löslich sind.

Anwendung. *v. Hebra* empfahl das Thiosinamin, welches anfangs Leukolyse, später Leukocytose hervorrufen soll und bei subcutaner Injection, wie eingangs schon bemerkt, eine locale, entzündliche Reaction ohne Alteration des Gesammtorganismus erzeugt, für die Behandlung von Lupus, ferner zur Erweichung von Narbengeweben, zur Verkleinerung bestehender Cornealtrübungen, auch soll es die Resorption von in die Gewebe gesetzten Exsudaten bewirken.

Bei Behandlung des Lupus ist der Verlauf der Reaction folgender: Meist 2 Stunden nach der Injeetion, oft auch später, tritt im Lupusherde Röthung und Schwellung der erkrankten Partie ein; die Intensität der Reaction, welehe in erster Linie von der Grösse der Dosis abhängt, steht übrigens im umgekehrten Verhältnisse zur Extensität des Krankheitsprocesses. Die Schwellung kann so heftig werden und sich so rasch entwickeln, dass Epidermis und selbst Papillarkörper platzen und oberflächliche Hautrisse zu Stande kommen, es erfolgt keine Bläschenbildung, keine Transsudation serös-eiteriger Flüssigkeit, kein Fieber. Die Höhe der Reaetion dauert 4—6 Stunden, naeh welcher Zeit dieselbe allmälig innerhalb 24 Stunden abläuft. Der durch Injection der alkoholischen Lösung erzeugte Schmerz dauert nur kurze Zeit, die Resorption erfolgt so rasch, dass schon nach einigen Minuten knoblauchartiger Geschmack im Munde auftritt. Das Wohlbefinden der Patienten wird während der Behandlung nicht gestört; *v. Hebra* beobachtete Hebung des Appetits und sogar Gewichtszunahme.

Max Richter konnte eine Heilwirkung des Mittels auf lupöses Gewebe in Fällen von Lupus erythematosus bei Untersehenkelgeschwüren und einer Narbenstrictur der Harnröhre nicht beobachten. Hingegen trat in zwei Fällen von Corneanarben eine Zunahme der Sehschärfe ein, in einem Falle von Dermatitis und Narbenbildung am Unterschenkel nach Ulcus eruris anscheinend eine bessere Beweglichkeit.

Max Richter untersuchte auch die Wirkung der Injeetionen von Thiosinamin auf das Blut; er fand unmittelbar

nach der Einspritzung eine Verminderung der weissen Blutkörperchen, in der nächstfolgenden Zeit hingegen eine Vermehrung derselben bis zur Norm oder darüber, dabei nahm der Hämoglobingehalt in der Regel zu.

In einem Falle von hartnäckiger Psoriasis, welcher auf der dermatologischen Klinik des Prof. *Schweninger* mit Thiosinamin in der unter „Dosirung" angegebenen Weise behandelt wurde, traten nach der neunten Einspritzung (0·165) Kopfschmerzen, Brechneigung und Mattigkeit auf; Temperatur 38·5. Die Erscheinungen waren am folgenden Tage verschwunden und die Behandluug wurde fortgesetzt. Nachdem die Dosis auf 0·225 gestiegen war (die Einspritzung wurde an der Streckseite des rechten Unterarmes vorgenommen), spürte der Kranke sechs Stunden später ein Kriebeln an der Streckseite des Unterarmes und bemerkte, dass er daselbst nichts fühle. Es entstand eine vollständige Anästhesie der Haut in einer Ausdehnung von 14 Cm. : 5 Cm.; dieselbe schwand innerhalb 7 Tagen. Es handelte sich um eine Verletzung des R. cut. post. inf. des N. radialis, vermuthlich zum Theil direct durch den Einstich, zum Theil durch die auf die Gewebe reizend wirkende Thiosinaminlösung veranlasst. Auf den Rückgang von Psoriasis wirkte das Mittel ganz deutlich fördernd.

Latzko versuchte Injectionen von Thiosinamin bei chronisch-entzündlichen Processen des weiblichen Genitaltractus: Adnextumoren, Salpingo-Oophoritis, Perimetritis mit deutlicher Adhäsionsbildung. In diesen Fällen mit sicher tastbaren Befunden, welche eine graphische Controle ermöglichten und deutliche Beschwerden veranlassten, war die Wirkung der Injectionen objectiv immerhin nachweisbar, am meisten überraschte jedoch die Wirkung in Bezug auf Linderung der Beschwerden und schnelle Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit der Patientinnen. *Latzko* injicirte von einer eventuell stark (3—10fach) verdünnten 15procentigen alkoholischen Lösung 2—3mal wöchentlich 1—3 Theilstriche der *Pravaz*'schen Spritze. Allgemeinerscheinungen (Uebelkeit, Magenbeschwerden, Mattigkeit und Schlafsucht) wurden selten, ernstere Zufälle auch bei Fortsetzung der Injectionen nie beobachtet.

Kalinczuk wendete die subcutanen Injectionen von Thiosinamin bei chronischen parametralen Exsudaten an; dabei trat bald Minderung der Spannung, Nachlass der Schmerzen ein, die Besserung schien jedoch nur bis zu einem gewissen Punkte fortzuschreiten, um, dahin gelangt, plötzlich stille zu stehen. Es machte den Eindruck, dass dem Thiosinamin eine die Narbengewebe erweichende, die Exsudatmassen lockernde Eigenschaft zukomme; jedoch werden die Exsudatmassen nicht weggeschafft. Um dies zu erreichen, muss man nach dem Thiosinamin Moorbäder und Massage anwenden, für deren rasche Wirkung das Thiosinamin gleichsam den Boden vorbereitet.

Dosirung. Zur Injection dient eine 15procentige alkoholische Lösung von Thiosinamin *(Thiosinamini 1·5, Spir. diluti 8·5.* S. Zur subcutanen Injection). Von dieser Lösung werden anfangs 2—3 Theilstriche einer *Pravaz*'schen Spritze (0·03—0·045 Grm. Allylsulfocarbamid), in der 3. Woche eine halbe, in der 4. bis 5. Woche eine ganze *Pravaz*'sche Spritze (0·15 Grm. Allylsulfocarbamid) injicirt. Diese Injection wird zweimal wöchentlich in der Interscapularregion des Rückens vorgenommen. Zwei bis drei Monate hindurch erfolgt bei den Patienten die eingangs erwähnte typische Reaction; scheint der Patient gesättigt, so setzt man nur 2—3 Wochen aus, wonach er wie früher reagirt. Die Injection verursacht zunächst local starkes Brennen, die unverdünnte Lösung schmerzhafte Knoten in der Haut.

Literatur: *H. v. Hebra,* Vorläufige Mittheilung über die Wirkung des Allylsulfocarbamides (Thiosinamin) bei subcutaner Einverleibung. Vortrag, gehalten beim II. internationalen dermatologischen Congress in Wien. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1892; Monatsh. f. prakt. Dermat. XV, pag. 337. — *H. v. Hebra,* Weitere Mittheilungen über die Wirkung und Anwendungsweise des Thiosinamins. Ebenda, pag. 432. — *Max Richter,* Ueber die Wirkungen der Injectionen von Thiosinamin auf das Blut. Wiener med. Wochenschr. 1893, Nr. 28. — *W. Latzko,* Vorläufige Mittheilung über die Wirkung subcutaner Thiosinamininjectionen bei gynäkologischen Krankheiten. Wiener klin. Wochenschrift. 1893, Nr. 6. — *Keitel,* Ein Fall von Hautanästhesie nach subcutaner Injection von Thiosinamin. Aus der dermatologischen Klinik des Prof. *Schweninger.* Charité-Annalen. 1893, VIII, pag. 639. — *Kalinczuk,* Ueber die Wirkung subcutaner Thiosinamininjectionen bei chronischen parametralen Exsudaten. Vortrag in der Section Marienbad des Centralvereines deutscher Aerzte in Böhmen. Prager med. Wochenschr. 1893, Nr. 39.

Diuretin, $C_7 H_7 N_4 O_2 Na + C_6 H_4 OH . COONa$.

Theobromino-Natrium cum Natrio salicylico.

Diuretinum, Theobromin-Natrio salicylicum.

Das Diuretin, zuerst von *Gram* 1887 auf Grund der Arbeiten von *v. Schröder* als ein kräftiges Diureticum empfohlen, ist ein Präparat, dessen wesentlichsten Bestandtheil das Alkaloid der Cacaobohne — das Theobromin — bildet. Im Diuretin ist das wegen seiner Schwerlöslichkeit therapeutisch nicht verwendbare Theobromin in eine wasserlösliche Form gebracht, wodurch es resorbirbar wird und zur Wirkung gelangt.

Man erhält das Diuretin, indem man Theobromin in der molecularen Menge von Natronlauge löst und diese Lösung mit einer wässerigen Lösung von Natriumsalicylat in molecularer Menge vermischt, zur Trockne eindampft und fein pulvert. Dabei vereinigt sich das zuerst gebildete Theobromin-Natrium mit Natriumsalicylat zu einem löslichen Doppelsalze, dem Theobrominnatrium - Natriumsalicylat, welches als Diuretin in den Handel gebracht wird.

Das Diuretin ist ein weisses, amorphes, hygroskopisches, im Wasser leicht lösliches Pulver (lauwarmes Wasser löst das gleiche Gewicht an Diuretin und hält diese Menge auch kalt in Lösung). Die wässerige Lösung reagirt stark alkalisch und wird durch verdünnte Säuren, auch schon durch die Kohlensäure der Luft unter Abscheidung von Theobromin zersetzt, wobei sie sich trübt. Es ist daher das Diuretin sowohl in Pulverform wie in Lösung vor Luftzutritt geschützt aufzubewahren.

Das Diuretin enthält 48 Procent an Theobromin.

Zur Identificirung des Diuretins dienen folgende Reactionen: Aus der wässerigen Lösung 1:5, mit 1 Tropfen Lackmustinctur versetzt und mit verdünnter Salzsäure neutralisirt, fällt ein weisser Niederschlag von Theo-

bromin heraus; das Filtrat hiervon mit mehr Salzsäure versetzt, gibt eine Fällung von Salicylsäure oder mit Eisenchlorid die Salicylsäurereaction; der Theobrominniederschlag soll nach gutem Auswaschen auf dem Platinblech vollkommen verbrennlich sein. Ein anderer Theil des Niederschlages muss sich in Aetzalkalien leicht und vollständig lösen.

Eine praktisch leicht ausführliche Methode zur Werthbestimmung des Theobromins in Diuretin, welche darauf beruht, dass ersteres aus der Lösung des Diuretins abgeschieden und durch Wägung bestimmt wird, hat *Vulpius* (Pharm. Centralhalle. 1890, Nr. 22) angegeben.

Das Theobromin nach seiner chemischen Constitution Dimethylxanthin und als solches dem Coffeïn, Trimethylxanthin, nahestehend, gehört gleich diesem nach den Untersuchungen *W. v. Schröder's* zu jenen Körpern, welche durch Erregung der Nierenepithelien die secernirende Thätigkeit der Niere steigern. Während jedoch die Einwirkung des Coffeïns auf die Nierenepithelien durch die gleichzeitig die vasomotorischen Centren erregende Wirkung desselben, durch welche eine Gefässverengerung auch in den Nierenarterien bewirkt wird, verringert, ja sogar ganz verdeckt werden kann, fehlt in der Wirkung des Theobromins die centrale Erregung, während es eine ebenso oder vielleicht noch stärker erregende Wirkung als das Coffeïn auf das Nierenepithel ausübt. Die Angaben *v. Schröder's* wurden später durch Frau *Konindjy-Pomeranz* und von *Sabashnikoff* bestätigt. Um nun das schwer resorbirbare Theobromin für die Therapie zu verwerthen, hat *Gram* nach vielen Versuchen die oben geschilderte Verbindung, das Theobromin-Natrio-salicylicum dargestellt und therapeutisch versucht. Das Mittel wirkte in allen Fällen von Hydropsien diuretisch, in denen das Nierenepithel nicht schon so weit degenerirt war, dass man eine Wirkung überhaupt nicht mehr erwarten konnte; dabei zeigte es sich als leicht resorbirbar, ohne Einwirkung auf das Herz und vollkommen ungiftig; nur einmal beobachtete er bei einem sehr herabgekommenen Kranken darnach ein wenig Schwindel.

Seitdem wurde das Mittel auf zahlreichen Kliniken versucht und der Werth desselben als Diureticum ergibt sich deutlich daraus, dass das Urtheil über die günstige Wirkung des Mittels als nahezu einstimmig bezeichnet werden

kann. *Koritschoner* fand es auf *v. Schrötter's* Abtheilung bei cardialem, durch Stauung im Unterleib bedingtem und renalem Hydrops wirksam, und zwar war die Wirkung zumeist eine den Effect der anderen Diuretica übertreffende. Am befriedigensten waren die Erfolge beim chronischen Morbus Brightii. *Senator, Pfeffer, Masius* erzielten die besten Resultate bei cardialem Hydrops. Nach *Demme,* der gute Erfolge bei Hydrops in Folge von Scharlach und Mitralerkrankung hatte, kann das Diuretin auch bei Kindern, jedoch erst nach Ablauf des 1. Lebensjahres, angewendet werden, weil es unter einem Jahre leicht Magen- und Darmreizung verursacht. *A. Hoffmann* hält die harntreibende Wirkung für eine combinirte Herz- und Nierenwirkung, was er daraus erschliesst, dass während des Diuretingebrauches eine vermehrte Energie des Herzens und ein stärkerer Blutdruck zu beobachten war. Er fand übrigens das Diuretin bei Flüssigkeitsansammlungen, durch Entzündung seröser Häute bedingt, von geringer, bei Stauung im Pfortadersystem von gar keiner Wirkung; andererseits entfaltete es unter Umständen noch harntreibende Wirkung, wo Digitalis, Strophantus u. A. versagt haben. Eine cumulative Wirkung des Mittels oder eine Abschwächung seiner Wirksamkeit durch Angewöhnung wurde von keiner Seite beobachtet.

Gegenüber der Angabe von *Koritschoner,* dass das Diuretin nicht durch Reizung des Nierenepithels wirke und der von *Hoffmann,* dass das Mittel auch als Cardiotonicum wirke, sind die Ergebnisse einer neueren, unter der Leitung von *W. v. Schröder* über die physiologische Wirkung des Diuretins von *Cohnstein* ausgeführten Arbeit von Interesse. Nach diesen kommt dem Theobromin in physiologischer Dosis eine nachweisbare Wirkung auf Herz und Gefässsystem des Säugethieres nicht zu. Wenn aber der Blutdruck auch nicht direct durch Diuretin beeinflusst wird, so geschieht dies doch indirect durch Verschwinden der Oedemflüssigkeit, der Puls wird grösser und kräftiger und die indirecte tonisirende Wirkung auf das Herz geht der Zunahme der Harnausscheidung im Ganzen parallel.

Nach *J. Pawinski* steht das Theobromin dem Coffeïn nicht nur in chemischer Beziehung, sondern auch in Rücksicht auf dessen Wirkung auf den Organismus nahe. Seine das Circulations- und Nervensystem erregenden Eigenschaften sind nicht so auffallend wie die des Coffeïns, dagegen übertrifft es das Coffeïn als Diureticum, jedoch auch nicht immer. *Pawinski* möchte als Princip aufstellen, dass es in Fällen mit adynamischem Charakter zweckmässiger ist, Coffeïn anzuwenden, dagegen dort, wo Erethismus prävalirt, Theobromin.

Die volle Wirkung des Diuretin pflegt erst am 3. Tage hervorzutreten; bei zu schneller Steigerung der Dose und in Folge dessen zu rascher Diurese kann Collaps eintreten, ähnlich wie nach Punctionen.

Während die ersten Beobachter das Fehlen jeder unangenehmen Nebenwirkung des Diuretins hervorheben, berichten doch spätere über Intoleranz mancher Kranken gegen das Mittel. In den Fällen *Ruggieri's* klagten die Kranken meist über Kopfschmerz, Ueblichkeit, Schwindel und Durchfall. Dasselbe beobachtete *Fürbringer*. *Pawinski* hebt hervor, dass sich nicht selten Darmstörungen nach Anwendung des Mittels einstellen. Sie sollen aber trotz Weitergebrauches nachlassen. *Jos. Höhn* berichtet von einem Fall, 55jähriger, kräftiger Mann mit Lungenemphysem und Dilatation des Herzens, bei dem nach 2·5 Diuretin, welche in vier Stunden esslöffelweise gegeben wurden, rasender Kopfschmerz, Erbrechen, Angstgefühl und Aufregungszustände eintraten. Als nach dem Aussetzen des Mittels am dritten Tage wieder damit begonnen wurde, stellten sich nach dem vierten Löffel die oben erwähnten Erscheinungen wieder ein. Möglich, dass bei dem Patienten eine Idiosynkrasie gegen das Mittel bestand.

Anwendung. Innerlich in Form der Mixtur, Erwachsenen 1·0 pro dosi, 6—7 Grm. pro die, als Corrigentien sind Ol. Menth. piperit., Aq. Menth. piperit. oder foeniculi nebst Syrupus simplex zu verwenden. Als zweckmässige Formel empfiehlt *v. Schröder:*

Rp. Diuretini-Knoll 5·0—7·0
Aq. destill. 90·0
Aq. Menth. piper. 100·0
Syrup. simpl. 10·0

M. D. S. Tagsüber esslöffelweise zu verbrauchen.

Kindern von 2—5 Jahren nach *Demme* als Tagesgabe 0·5—1·5 Grm., für solche von 6—10 Jahren 1·5—3 Grm. Zur Geschmacksverbesserung setzt er einer Mixtur von beispielsweise 1·5 Diuretin auf 100·0 Aq. destill. 10 Tropfen Cognac und

2·5 Zucker zu. Das Diuretin als Pulver zu verordnen ist nicht zweckmässig, da durch Anziehen von Kohlensäure aus der Luft bald ein Theil des Theobromins aus der Natronverbindung verdrängt und unlöslich wird. Aus der gleichen Ursache darf man zu der wässerigen Lösung des Diuretins kein sauer reagirendes oder bald sauer werdendes Corrigens hinzusetzen, so keine Fruchtsyrupe, Succ. liquirit. und Aehnliches.

Literatur: *W. v. Schröder*, Ueber die Wirkung des Coffeïns als Diureticum. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. XXII, pag. 39; Ueber die diuretische Wirkung des Coffeïns und der zu derselben Gruppe gehörenden Substanzen. Ibidem. XXIV, pag. 85. — *Chr. Gram*, Klinische Versuche über die diuretische Wirkung des Theobromin. Therap. Monatsh. 1890, pag. 10. — *A. Hoffmann*, Ueber die therapeutische Anwendung des Diuretin. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. XXVIII, pag. 1. — *Koritschoner*, Klinische Versuche über das Diuretin-Knoll. Aus der medicinischen Abtheilung des Prof. *v. Schrötter* in Wien. Wiener klin. Wochenschr. 1890, Nr. 39. — *Ruggieri*, Riforma med. 30. Nov. 1891. — *R. Demme*, Zur Kenntniss der Diuretinwirkung im Kindesalter. Klinische Mittheilungen von *R. Demme*. Bern 1891. — *Jos. Höhn*, Ueber unangenehme Nebenwirkungen des Diuretin. Wiener med. Wochenschr. 1893, Nr. 34. — *Jos. Pawinski*, Ueber die harntreibende Wirkung des Diuretin. Zeitschr. f. klin. Med. 1894, XXIV, pag. 315.

Uropherin, $C_7H_7N_4O_2Li + C_6H_4(OH)COOLi$.

Theobromino - Lithium cum Lithio salicylico (Merck).

Theobrominlithium-Lithium benzoicum (Merck).

v. Schröder überzeugte sich, dass, wenn man im Diuretin das Natrium durch Lithium ersetzt, man ein Lithiumdiuretin erhält, welches leichter resorbirt wird als das gewöhnliche Diuretin, und dass somit die erhofften therapeutischen Effecte mit kleinen Dosen (3—4 Grm.) ebenso oder vielleicht noch besser als mit dem gewöhnlichen Natriumdiuretin (6 Grm.) erhalten werden können.

Um der Idiosynkrasie einiger Patienten gegen die Salicylsäure Rechnung zu tragen, hat *Gram* eine dem Lithiumdiuretin entsprechende Benzoesäureverbindung Theobrominlithium-Lithium benzoicum in Anwendung gezogen. Auch diese Präparate bewährten sich als Diuretica bei Nephritis acuta und chronica, Herzkrankheiten, Lebercirrhose. Oft wurde vorzügliche Wirkung von einer Combination dieser Präparate, sowie des eigentlichen Diuretins mit Digitalis beobachtet.

Man verordnet:

Rp. Theobrominlithii-Lithii salicylici 10·0
Solve in: Aq. destill. 150·0
D. S. Ein Esslöffel voll 3—4mal täglich.

oder

Rp. Theobrominlithii-Lithii salicylici 1·0
Detur in X^{plo} ad capsulas gelatinosas.
S. 1 Kapsel 3—4mal täglich mit Nachtrinken von Wasser (1 Glas) jedesmal.

Literatur: *Gram*, Versuche mit einem neuen Diuretinpräparate. Vortrag, gehalten in der Kopenhagener medicinischen Gesellschaft, 21. März 1893. Bericht der Kopenhagener medicinischen Gesellschaft. 1893.

Jodotheobromin, Theobrominjodnatrium

nennt *Rummo* ein Gemenge, aus 40 Procent Theobromin, 21·6 Procent Jodnatrium und 38·4 Procent salicylsaurem Natron bestehend, ein weisses, in heissem Wasser lösliches Pulver.

Es wirkt im Allgemeinen wie das Jodocoffeïn (s. pag. 94), nur in stärkerem Grade und soll in jenen Fällen, wo die Erhöhung der diastolischen Amplitude schädlich sein könnte, wie bei Aorteninsufficienz, dem Jodocoffeïn vorzuziehen sein.

Rp. Jodotheobromini 0·25—0·5
Dent. tal. doses Nr. X in capsulis amylaceis.
S. Täglich 2—6 Stück zu nehmen.
(Bei Aorteninsufficienz.)

Literatur: S. Jodocoffeïn.

Coffeïnsulfosäure,

Coffeïnsulfosaures Natron.

Wie schon bei Diuretin (s. pag. 84) erwähnt, gehören die Xanthinderivate: Theobromin-Dimethylxanthin und Coffeïn-Trimethylxanthin, nach *v. Schröder*, zu jenen Körpern, welche diuretisch wirken, weil sie die Nierenepithelien zur gesteigerten Secretion anregen. In praxi kommt aber diese Wirkung keineswegs immer zur Geltung. Es wird nämlich die harntreibende Wirkung der genannten Körper durch die diesen gleichzeitig innewohnende, gefässverengernde, beziehungsweise blutdrucksteigernde Wirkung beeinträchtigt. Erst wenn im Thierversuch die letztere durch ein den Blutdruck erniedrigendes Mittel, wie z. B. Chloralhydrat, beseitigt wird, wirken Coffeïn und Theobromin sicher und kräftig harntreibend. Da es nun nicht angeht, bei Behandlung der Herz- und Nierenkranken das Diureticum mit einem den Blutdruck herabsetzenden Mittel zu combiniren, so erfassten *Heinz* und *Liebrecht* den Gedanken, ob es nicht möglich wäre, durch Substitution in das Molecül des Coffeïns ein Element oder eine Atomgruppe einzuführen, durch welche die gefässverengernde Wirkung desselben aufgehoben würde. Von der Erfahrung ausgehend, dass Sulfosäuren von Körpern mit ausgeprägter Nervenwirkung diese Wirkung vollständig verloren haben, stellten sie die Coffeïnsulfosäure dar.*)

---

*) *Heinz* und *Liebrecht* haben keine Untersuchungen veröffentlicht, welche sie zu der oben ausgesprochenen Annahme führten. Auch gelang es dem Verfasser, in der Literatur ausser dem Verhalten der strenge hier nicht in Betracht

Thatsächlich schildern *Heinz* und *Liebrecht* die von ihnen dargestellte Coffeïnsulfosäure, beziehungsweise deren Natriumsalz als frei von jeder Wirkung auf das vasomotorische Centrum. Letzteres wirkt weder mehr den Blutdruck steigernd, noch etwa herabsetzend. Andererseits ist die Wirkung des Coffeïns auf die Nierenepithelien in vollem Masse erhalten geblieben.

Nachdem Thierversuche die absolute Unschädlichkeit des Mittels ergaben, zeigten die Versuche an gesunden Menschen, dass bei diesen durch Aufnahme von 4 Grm. coffeïnsulfosaurem Natron pro die die Diurese ungefähr auf das Doppelte gesteigert wird. Dabei ist das Mittel völlig frei von Nebenwirkungen auf den Magen und den Darm, beeinflusst weder Puls, noch Blutvertheilung, auch bleibt der Harn frei von Eiweiss und Zucker.

Das coffeïnsulfosaure Natron, welches jetzt unter der Bezeichnung Symphorol N in den Handel kommt, ist in kaltem Wasser langsam, in heissem rascher löslich. 10procentige Lösungen erhalten sich einige Stunden, 5procentige einige Tage, ohne Salz ausfallen zu lassen. Das Mittel wird als sicher wirkendes Diureticum

---

kommenden Sulfonsäuren der Phenole, keine bezüglichen Thatsachen aufzufinden, ausser einer, welche zum Theil von ihm selbst herrührt und auf welche derselbe an dieser Stelle umsomehr hinweisen möchte, als sie als Anhang zu einer rein chemischen Untersuchung mitgetheilt wurde. Im Anhang zu den „Untersuchungen über Strychnin“ I. Abhandlung von *W. F. Loebisch* und *P. Schoop* (Sitzungsberichte d. kaiserl. Akad. d. Wissensch. 1885, auch Monatsh. f. Chemie. VI, pag. 861) sind Versuche mitgetheilt, welche die Verfasser mit einigen von ihnen dargestellten Derivaten des Strychnins, in Bezug auf ihre toxische Einwirkung an Rana temporia ausgeführt haben. Stellt man von diesen Versuchen 1. den mit Strychninnitrat und 8. den mit strychninsulfosaurem Kalium einander gegenüber, dann ergibt sich die Abschwächung der Strychninwirkung durch Ueberführung des Strychnins in die entsprechende Sulfosäure ganz deutlich.

Es heisst an citirter Stelle:

1. Strychninnitrat. Lösung 2 pro Mille, $^1/_2$ Spritze = 0·0008 Grm. einem Frosch subcutan injicirt, bewirkte nach 4—5 Minuten Tetanus. Nach weiteren 6 Minuten Tod unter den heftigsten Starrkrämpfen.

8. Strychninsulfosaures Kalium. Lösung 2 pro Mille, 1 Spritze = 0·0016 Grm. dem Frosche injicirt. Nach 7 Minuten schwache Streckkrämpfe, Bauch eingezogen, mit mässig gesteigerter Reflexerregbarkeit. Nach 30 Minuten hat sich das Thier erholt. Schwache Strychninwirkung.

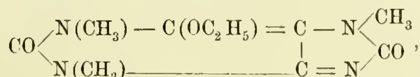
bei den verschiedenen Formen von Wassersucht, auch bei Fettsucht und Fettherz zur Unterstützung der *Oertel*'schen Cur in täglichen Gaben von 4—5 Grm. empfohlen. Da das coffeïnsulfosaure Natron sehr bitter schmeckt, wird man es am besten in Kapseln reichen.

Um die angeblich harnsäurelösende Wirkung des Lithiums mit der der Coffeïnsulfosäure bei Behandlung von Gicht und Harngries zu verwerthen, wurde auch das coffeïnsulfosaure Lithium Symphorol L für die Praxis empfohlen.

In Rücksicht auf die Angaben von *Laborde*, *Dujardin-Beaumetz*, *G. Sée*, *C. Gaul* über den günstigen Einfluss der Strontiumsalze bei verschiedenen Nierenkrankheiten, wurde auch das coffeïnsulfosaure Strontium Symphorol G dargestellt. Diese beiden letzteren Salze sind in Wasser noch etwas löslicher wie das Natriumsalz und können in derselben Tagesdose wie dieses verabreicht werden. Trotz der wohlbegründeten Empfehlung der besprochenen coffeïnsulfosauren Salze liegen bisnun keine Berichte über deren Anwendung in der Praxis vor.

Literatur: *Heinz* und *Liebrecht*, Coffeïnsulfosäure, ein neues Diureticum. Vortrag bei der 65. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Nürnberg. Berliner klin. Wochenschr. 1893, 43.

Aethoxycoffeïn, $C_8H_9(OC_2H_5)N_4O_2$.



Nach *Filehne* und *Dujardin-Beaumetz* wird die Wirkung des Coffeïns durch Einführung der Aethoxylgruppe in der Weise beeinflusst, dass es ähnlich wie Coffeïn Herzschlag und Blutdruck steigernd, zugleich aber auch narkotisch wirkt.

Nach *Thoms* gelingt die Einführung der OC_2H_5-Gruppe in das Coffeïnmoleeül in der Weise, dass man in eine alkoholische Lösung von Monobromcoffeïn die zur Bindung des Broms erforderliche Menge metallisches Natrium einträgt. Beim Einengen der alkoholischen Lösung scheidet sich das Aethoxycoffeïn in Kryställchen ab, die durch Umkrystallisiren aus Alkohol oder Wasser gereinigt werden.

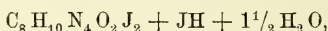
Es bildet farblose, kleine Krystalle, die in Alkohol und Wasser löslich sind und bei 138—138·5° C. schmelzen. Mit Natrium benzoicum und Natrium salicylicum bildet das Aethoxycoffeïn leicht lösliche Doppelverbindungen.

Löst man 0·1 Grm. Aethoxycoffeïn in 10 Ccm. siedendem Wasser, so wird auf Zusatz von Kali- oder Natronlauge die Verbindung fast vollständig gefällt, während Coffeïn unter den nämlichen Umständen in Lösung bleibt.

Anwendung. Das Aethoxycoffeïn wurde von *Dujardin-Beaumetz* in Lösung mit Natrium salicylicum in Gaben von 0·2 Grm. bei Migräne und Trigeminusneuralgie versucht. Die höchste Tagesgabe dürfte 0·5—1·0 Grm. betragen. Doch sind schon nach innerlicher Darreichung von 0·5 nicht nur Magenkrämpfe und Nausea, sondern auch Collaps beobachtet worden. Subcutan injicirt soll das Mittel nach Ceola anästhesirend wirken. Bis weitere Erfahrungen vorliegen, muss das Aethoxycoffeïn mit äusserster Vorsicht angewendet werden.

Coffeïntrijodid, Coffeinum trijodatum.

Diese nach *Sqire* als jodwasserstoffsaures Dijodcoffeïn,



$$C_8 H_{10} N_4 O_2 J_2 + JH + 1^1/_2 H_2 O,$$

zu bezeichnende Verbindung entsteht, wenn man eine schwach alkoholische Coffeïnlösung mit Jodwasserstoffsäure versetzt, dem Sonnenlichte aussetzt; sie bildet prismatische. irisirende Krystalle von ziemlich schwankender Zusammensetzung; in Alkohol leicht löslich, beim Schütteln mit Wasser geht Jod in dieses über. *Sqire* ist daher der Ansicht, dass 2 Jodatome an das Molecül des Coffeïns nur lose gebunden sind, worauf auch die therapeutische Wirkung der Verbindung beruht. Auch bei Einführung des Coffeïntrijodids in den Magen wird Jod abgespalten und dieses leicht resorbirt, ohne Depressionserscheinungen zu verursachen. Wurde von *Granville* als Jodpräparat zur innerlichen Darreichung empfohlen.

Literatur: *E. Merck's* Jahresbericht 1890. — *B. Fischer,* Die neueren Arzneimittel. Berlin 1894.

Jodocoffeïn, Coffeïnjodnatrium.*)

Ein weisses Pulver, löslich in ungefähr 7 Th. Wasser von 35° C. Der Coffeïngehalt des Präparates beträgt 65 Procent. Diese Verbindung vereinigt nach Prof. *Rummo* die physiologischen Eigenschaften der Jodalkalien und des Coffeïns. Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen sei das Jodocoffeïn bei jenen Herzaffectionen angezeigt, wo die Amplitude der Diastole vermehrt werden soll, also vorzüglich bei Mitralstenose; auch bei Lebercirrhose mit secundärem Ascites und Herzschwäche soll es unter Umständen Heilung oder doch

---

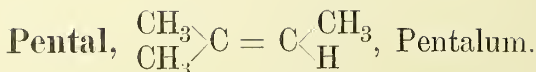
*) Die chemische Formel der Verbindung ist nicht mitgetheilt. Vielleicht handelt es sich auch hier wie beim Jodotheobromin nur um ein Gemenge.

Besserung bringen. Das Präparat wird vom Magen gut vertragen und gelangt, wenn die Niere nicht zu krankhaft degenerirt ist, rasch wieder zur Ausscheidung. Als Mangel des Präparates wird angeführt, dass es, in grossen Dosen genommen, in Folge Elimination des Jodes durch die Respirationswege, krampfhaften Husten erzeugt.

Rp. Jodocoffeïni 0·25—05
Dent. tal. dos. Nr. X in
capsulis amylaceis.
S. Täglich 2—6 Stück zu
nehmen.

Bei Mitralstenose und Cirrhosis hepatis mit Ascites.

Literatur: *Rummo*, Semaine méd. 1893, pag. 457. — *E. Merck's* Bericht über das Jahr 1893, pag. 60.

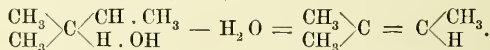


Pental, $\frac{CH_3}{CH_3}\!>\!C = C\!<\!\frac{CH_3}{H}$, Pentalum.

Trimethyläthylen, β-Isoamylen.

Ein Kohlenwasserstoff von der Zusammensetzung C_5H_{10} wurde unter dem Namen Amylen schon vor ungefähr vierzig Jahren (zuerst im Jahre 1856 von *Snow*) als Anästheticum bei Zahnextraetionen empfohlen. Dieses Amylen, dureh Einwirkung wasserentziehender Substanzen auf Fuselöl dargestellt, war ein Gemenge mehrerer isomerer Amylene von inconstantem Siedepunkte, unangenehmem Geruehe, häufig mit Fuselöl verunreinigt. Auf Veranlassung *v. Mehring's* hat vor Kurzem *C. F. A. Kahlbaum* ein Amylen durch Einwirkung von Säuren auf tertiärem Amylalkohol (Amylenhydrat, s. d.) dargestellt. Dabei entsteht dureh Wasserabspaltung ein ungesättigter Kohlenwasserstoff der Aethylenreihe mit 5 Kohlenstoffatomen, nach seiner ehemischen Constitution Trimethyläthylen, weleher als Pental im Jahre 1891 von *v. Mering* und *Holländer* als Anästheticum für kurz dauernde Operationen empfohlen wurde.

Erhitzt man Amylenhydrat mit einem Gemisch von gleichen Gewichtstheilen Schwefelsäure und Wasser unter Druck auf 100° C., so entsteht unter Wasserabspaltung, Trimethyläthylen (Pental),



$$\frac{CH_3}{CH_3}\!>\!C\!<\!\frac{CH\,.\,CH_3}{H\,.\,OH} - H_2O = \frac{CH_3}{CH_3}\!>\!C = C\!<\!\frac{CH_3}{H}.$$

Man isolirt es durch Destilliren des Reactionsgemisches. Das so gewonnene Trimethyläthylen wird mit durch Natronlauge schwach alkalisch gemachtem Wasser gewaschen, mittelst Chlorcalcium getrocknet und wieder rectificirt.

Das Pental ist eine leicht bewegliche, sehr flüchtige, sehr leicht entzündliche Flüssigkeit von specifischem Gewicht 0·679, bei 0° C. und 37—38° C. Siedepunkt, von benzinähnlichem Geruche, zugleich etwas stechend, an Senföl erinnernd. In Wasser ist es unlöslieh, mit Alkohol, Chloroform und Aether in allen

Verhältnissen mischbar. Mit Weingeist von 80 Volumprocent und darunter mischt es sich nicht mehr. Das Präparat ist an der Sonne nicht zersetzlich.

Das reine Präparat ist farblos, völlig flüchtig und geht bei 37—38° C. ohne Rückstand über.

Prof. *Holländer*, der eifrigste Vertreter des Pentals als Anästheticum für kurzdauernde Operationen, hebt als Vortheil desselben gegenüber Chloroform hervor, dass es kein heftiges Excitationsstadium hervorruft und die Narkose schneller eintrete, auch sollen Brustbeklemmung, Ohnmachten beim Erwachen fehlen; gegenüber dem in der zahnärztlichen Praxis viel verwendeten Bromäthyl (C_2H_5Br) sei das Pental im Allgemeinen viel zuverlässiger, die Narkose wohl etwas langsamer als bei jenem, dauert aber länger und könne beliebig verlängert werden. Als unangenehme Nebenwirkung wird eine nur geringe Aufregung, die übrigens stets heiterer Art ist, angegeben. Bei ruhigen Personen genügen häufig schon 2—3 Ccm. zur Betäubung, 10—12 Ccm. reichen fast in allen Fällen zu einer Extraction von 5—10 Zähnen aus. Die Narkose tritt bei ruhig athmenden Personen nach 1—3 Minuten auf. Während nun *Holländer* bei über 900 Pentalnarkosen, die er bis Mitte 1892 ausgeführt hatte, nicht einen Todesfall zu verzeichnen hatte, finden wir in der Narkotisirungsstatistik, die *Gurlt* der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie im Jahre 1893 vorlegte, aus dem Materiale der beiden vorausgegangenen Jahre auf 8433 Aethernarkosen, auf 2574 Chloroformnarkosen und auf 219 Pentalnarkosen 1 Todesfall. Demgemäss sind die Ansichten über den Werth des Pentals als Anästheticum selbst bei kurzdauernder Operation noch keineswegs geklärt.

In den Thierversuchen von *van Reysschoot* trat während der Pentalnarkose der Tod in der Regel durch Respirationsstillstand ein, bei tiefer Narkose wurde zumeist ein Absinken des Blutdruckes, welches besonders auf das Ende der Diastole der Ventrikel fällt, constatirt. Nach *Reysschoot* wirkt das Pental auf das Respirations- und Circulationscentrum viel stärker ein als Aether, Chloroform und Aethylbromid. Die unter *Dreser's* Leitung von *Rieth* ausgeführten Versuche ergaben, dass, wenn Pentaldämpfe mit relativ grossen Mengen von atmosphärischer Luft eingeathmet werden, schon im ersten Moment Athmungsstillstand in Folge von Reflexwirkung vom Trigeminus aus eintritt, diesem folgt

eine Steigerung der Frequenz und Tiefe der Athemzüge in Folge Reflexwirkung seitens der sensiblen Lungenäste des Vagus, es kommt zu einer keuchenden Respiration, die von Unruhe und Krämpfen begleitet ist. Erst unter allmäliger Anästhesie tritt eine Abnahme der Frequenz und Tiefe der Athmung in Folge herabgesetzter Thätigkeit des Respirationscentrums ein; entsprechend der unruhigen Athmung schwankte der Blutdruck und die Pulsfrequenz, bei ruhigem Athmen wurde die Herzthätigkeit wieder regelmässig. Die Narkose trat bei diesen Versuchen erst nach 8—10 Minuten ein und war nur selten eine tiefe; völlige Muskelerschlaffung konnte dabei nicht erreicht werden. In einer zweiten Versuchsreihe, in der das Pental bei beschränkter Zufuhr von atmosphärischer Luft eingeathmet wurde, waren die Erscheinungen dieselben, jedoch auf einen kleinen Zeitraum zusammengedrängt, die tiefe Narkose trat schon nach kleinen Dosen ein, dabei machte sich ein sehr verderblicher Einfluss auf Athmung und Herzthätigkeit geltend. Bei fortgesetzter Narkose treten Asphyxie und Cyanose in kürzester Zeit ein, und falls nicht künstliche Athmung eingeleitet wird, gehen die Versuchsthiere unter rapidem Sinken des Blutdruckes an Respirationslähmung zu Grunde. Blut, mit Pentallösung versetzt, nimmt sehr bald eine braune Farbe an und zeigt das Spectrum des Methämoglobins. Die gleiche Veränderung erfährt das Blut auch im lebenden Frosch unter Einwirkung des Pentals (wird von *Sackur* negirt). Beim lebenden Warmblüter war Bildung von Methämoglobin nicht nachweisbar.

Sackur zeigt durch Versuche, dass das Pental beim Kaninchen eine bald beginnende, bis zur Lähmung gehende Verminderung der Erregbarkeit und also auch der Leistungsfähigkeit des Athmungs- und des vasomotorischen Centrums bewirkt, und zwar beginnt die Schwächung des Athmungscentrums offenbar etwas früher als diejenige des vasomotorischen Centrums. In dem von *Sackur* beobachteten Todesfall in der Pentalnarkose am Menschen ging jedoch der gesunde Patient durch primären Herzstillstand zu Grunde. Zur Erklärung dieses mit den Ergebnissen des Thierversuches in Widerspruch stehenden Vorkommens nimmt *Sackur* an, dass kurz vor Beginn der Narkose ein Insult gegen das vasomotorische Centrum stattgehabt haben müsse, der es gegen die Pentalwirkung besonders empfindlich machte, so dass ein tödtliches Absinken des Blutdruckes schon in einem Momente vorhanden war, in dem die Respiration noch nicht schädlich beeinflusst gewesen ist. Er weist darauf hin, dass beim Menschen vor Beginn der Narkose Einflüsse der Psyche und des heftigen Schmerzes geeignet erscheinen, ungünstig auf die Circulation einzuwirken. Die bezüglich des Einflusses kurz vorangehender heftiger Schmerzen auf den Mechanismus der Giftwirkung des Pentals ausgeführten Thierversuche ergaben die Berechtigung dieser Annahme.

Die Pupillen werden unter dem Einflusse der Pentaleinathmung nach *Kossa* und *Neumann* zunächst erweitert, jedoch bei drohender Gefahr ad maximum verengt. Auch *Kleindienst* und *Sackur* beobachteten Myosis nach grossen Dosen, beziehungsweise bei Eintritt der Analgesie, während *Rieth* die Pupillen bei Eintritt der gefährlichen Asphyxien erweitert und starr fand.

Demnach erscheint das Pental als ein Anästheticum, welches in erster Linie das Athmungscentrum schädigend beeinflusst, unter ungünstigen Umständen, wenn namentlich den Blutdruck alterirende Momente vorausgegangen sind, auch Herzlähmung bei erhaltener Respiration bewirken kann. Da jedoch die Betäubung schon durch so geringe Gaben von Pental erreicht werden kann, welche weder Athmung noch Blutdruck wesentlich beeinträchtigen, so glaubt *Sackur*, dass zum Zwecke kurz dauernder Operationen die Pentalnarkose als ziemlich ungefährlich betrachtet werden darf.

Die klinischen Erfahrungen am Menschen und die zahlreichen Todesfälle nach Pentalnarkose zeigen jedoch, dass die Anwendung des Mittels selbst in der Hand geübter Operateure grosse Vorsicht erheischt.

Als Nebenwirkungen der Pentalnarkose gleich bei der Verabreichung des Anästheticums wurde immerhin das Auftreten eines wenn auch kurz dauernden Excitationsstadiums beobachtet (*Scheff, Schirmer*). Häufiger noch als eine Excitation stellen sich am Beginne der Betäubung krampfhafte Spannungen in einzelnen Muskelgruppen ein, welche bis zu einem gewissen Grade, selbst bei tiefer Narkose in einzelnen Muskeln zurückbleiben, in manchen Fällen auch während der Narkose in gleicher Stärke bestehen oder sich im Verlaufe derselben in hohem Grade steigern (*Breuer* und *Lindner*). So wurden Muskelcontractionen an den Extremitäten, an Wangen und am Nacken, selbst ausgeprägte Larynxstenose (Krampf der kleinen Ringmuskeln um die Bronchiolen?), in einigen Fällen ausgeprägter Opistothonus, Trismus, klonische Krämpfe, epileptiforme Anfälle, selbst kataleptische Starre, schwere Asphyxie als Folgen der Pentalnarkose beobachtet (*Scheff, Schirmer, Schede*).

Doch nicht nur spastische Zustände, auch Lähmungen der Muskeln werden durch die Pentalnarkose bewirkt. Nach

v. Rogner tritt, wenn die Patienten genügend narkotisirt sind, in der Regel eine ruckartige Relaxation, ein momentanes Schlaffwerden der Musculatur ein. In einem Falle von *Scheff* kam es in Folge von Zungenlähmung zu vollkommener Aphasie, die noch 8 Minuten dauerte, nachdem die Patientin schon wieder das Bewusstsein erlangt hatte.

Als nach der beendeten Narkose auftretende Nebenwirkungen wurden häufig Kälte, Parästhesien der Extremitäten, Schwäche in den Beinen, seltener Kopfschmerzen, Uebelkeiten und Ohnmacht beobachtet. *Breuer* und *Lindner* sahen wiederholt Thränenträufeln, Injectionen der Conjunctiven, auch wenn die Pentaldämpfe das Auge nicht erreichen konnten. Bei einer Frau trat nach der Pentalnarkose Weinkrampf auf. Ferner beobachteten sie Erythem, wie es nach Chloroform- oder Bromäthylnarkose vorkommt. Nach *Holländer* stellt sich bei den meisten Patienten nach der Narkose Heisshunger als ungefährliche Nebenerscheinung ein.

Die in der Pentalnarkose vorgekommenen Todesfälle traten zumeist unter rascher Abnahme der Athmung, unfühlbarem Puls und Cyanose ein, so dass es den Eindruck macht, als würde das Pental beim Menschen ein auf das Athmungs- und Herzcentrum gleich gefährlich wirkendes Agens darstellen. Die Sectionen ergaben die der Erstickung entsprechenden Befunde *(C. Sick)*.

Den zahlreichen Berichten über die Gefährlichkeit der Pentalnarkose und die unangenehmen Nebenwirkungen derselben stehen die Angaben *Holländer's* und seiner Schüler, ferner von Chirurgen gegenüber, welche sämmtlich das Pental für „kurz dauernde Operationen“ als ein ganz gut brauchbares *(Holländer* als das „beste“) Betäubungsmittel erklären. Namentlich ist *Holländer* geneigt, die Todesfälle nach dem Gebrauche des Pentals auf die mangelhafte Art der Anwendung desselben zu beziehen. Man soll eben die Eigenheit der Pentalnarkose kennen, bevor man sie anwendet. Es ist fehlerhaft, wenn man bei Anwendung der Pentalnarkose das Symptomenbild der Chloroformnarkose hervorrufen zu müssen glaubt, weil man hierdurch leicht veranlasst wird, immer grössere Dosen von Pental zu ver-

abreichen. Während bei der Chloroformnarkose zur Operation eine vollständige Empfindungs- und Bewusstlosigkeit erforderlich ist, ist dies bei Anwendung des Pentals unnöthig. Beim Chloroform ist die Verengerung der Pupille, beim Pental die Erweiterung derselben ein sicheres Zeichen, dass die Narkose eingetreten ist. (In manchen Fällen ist jedoch die Pupille auch in der Pentalnarkose verengt.) Beim Pental tritt die vollständige Empfindungslosigkeit viel eher ein als die vollständige Bewusstlosigkeit und das gänzliche Aufhören der Willensthätigkeit, und lässt man bei Beginn der Einathmung die Augen schliessen, so öffnen sie sich beim Eintritt der Narkose von selbst und die Pupillen erweitern sich. Die Patienten öffnen auf Geheiss den Mund, die Kiefer, selbst wenn sie sie vorher fest zusammengepresst hatten, und obgleich sie den Operateur mit geöffneten Augen ansehen, wissen sie nicht, was mit ihnen vorgenommen wird; während sie bereits im Erwachen begriffen scheinen, sind sie noch so empfindungslos, dass man, ohne Schmerz auszulösen, weiter operiren kann.

Ausführung der Narkose mittelst Pental nach *Holländer*. Wegen der Flüchtigkeit des Pentals soll dasselbe nicht auf eine gewöhnliche Maske gegossen werden, sondern man lässt es am besten mittelst des *Junker*'schen Apparates einathmen. Dieser wird höchstens bis zum dritten Theil gefüllt, und zwar aus dem Grunde, um bei Druck auf den Ballon nur die Dämpfe des Pentals und nicht die Flüssigkeit selbst in die Nähe des Mundes zu bringen. Die Maske des Apparates deckt Mund und Nase, so dass keine Pentaldämpfe zum Auge gelangen und dieses nicht reizen und auch die umstehenden Personen durch den immerhin unangenehmen Geruch des Pentals nicht belästigt werden. Der *Junker*'sche Apparat gewährt überdies den Vortheil, dass man genau die Menge des Pentals abmessen und stets die nöthige Luftmenge mit einathmen lassen kann, auch ermöglicht er, vorausgesetzt, dass nur bei geschlossenem Munde geathmet wird, dass nur geringe Mengen Pental auf einmal durch die Nase in die Lungen gelangen. Wenn nun die aufgehobene Hand des Patienten schlaff herabsinkt, er die Augen weit aufschlägt und mit erweiterter Pupille starr hinausblickt oder sich plötzlich mit dem Kopf nach hinten neigt und die Füsse nach vorne schiebt, vor Allem wenn bereits 10 Ccm. Pental verbraucht sind, kann man annehmen, dass die Narkose eingetreten ist. Bei nervösen und hysterischen Personen genügen häufig schon 5 Ccm. Pental hierfür.

Nach *Sackur* genügen, wenn man eine einfache, mit Wachstaffet überzogene Chloroformirmaske benützt, über welche behufs besseren Luftabschlusses ein Handtuch gebreitet wird, zur Erzielung der Analgesie zumeist 2—4 Ccm. auf einmal aufgegossen. Er widerräth von vornherein 10 Ccm. zur Anwendung zu bringen, um von dem Narcoticum keineswegs mehr zu brauchen, als eben nothwendig ist. Jedoch *Holländer* lässt aus guten Gründen das Pental mit Luft gemengt einathmen. Bei Einathmung des Pentals ohne Luft genügen allerdings geringere Mengen zur Narkose, jedoch auch die Reaction des Organismus läuft viel rascher ab, und es wird unseres Erachtens der entscheidende Moment oft genug viel leichter übersehen — und damit die Gefahr des Verfahrens wesentlich gesteigert. Es wird mehrfach betont, dass *Holländer* für die Extraction des Zahnes keineswegs die tiefe Narkose abwartet, sondern bei Beginn derselben operirt. Dabei ist nach der Extraction eines Zahnes die Wirkung des Pentals etwas abgeschwächt, jedoch genügen ein bis zwei Athemzüge aus dem *Junker*'schen Apparat, um wieder Betäubung in der früheren Stärke zu erzeugen. Das Erwachen aus der Narkose erfolgt nur allmälig und soll niemals durch Anrufen oder durch Anspritzen mit kaltem Wasser beschleunigt werden.

Die Angabe von *Kleindienst*, dass bei Patienten am 3. bis 4. Tage nach der Pentalnarkose Eiweiss im Harne auftrete, dass somit Pental auf die Nieren schädlich wirke, ist durch Untersuchungen von *Bauchwitz* an Kaninchen, Hunden und beim Menschen widerlegt.

Die Anwendung des Pental wäre auf Operationen, die nicht länger als 3—5 Minuten dauern, zu beschränken.

Literatur: *Weber*, Ueber Pental. Münchener med. Wochenschr. 1892, Nr. 7. — *Holländer*, Halle a. d. S., Das Pental als Anästheticum. Vortrag, gehalten in der zahnärztlichen Abtheilung der Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Halle a. d. S. 1891. Therap. Monatsh. 1891, pag. 509. — *Holländer*, Pentalnarkosen. Deutsche med. Wochenschr. 1892, pag. 857 und Journ. f. Zahnhk. 1893. — *v. Rogner*, Das Pental in der chirurgischen Praxis. Wiener med. Presse. 1891, 51. — *Breuer* und *Lindner*, Ueber Pentalnarkosen. Chirurgische Beiträge aus dem Erzherzogin Sophien-Spital. Wien 1892. — *Rieth*, Ueber Pentalnarkose. Beitr. zur Chir. X, pag. 189. — *Frl. Kleindienst*, Ueber Pental als Anästheticum. Zeitschr. f. Chir. XXXV. — *Kossa* und *Neumann*, Orvosi Hetilap. 1892, Nr. 8 und 9 und Pester med.-chir. Presse. 1892, Nr. 16. — *Philipp*, Ueber Pentalnarkose in der Chirurgie. Verhandl. d. deutschen Gesellsch. f. Chir. Jahrg. 1892. — *J. van Reysschoot*, Ein experimenteller Beitrag zur Kenntniss des Pentals. Annal. de la Soc. de méd. de Gand. 1892, Augusth.; Deutsche med. Ztg. 1893, Nr. 52. — *C. Sick*, Zwei Todesfälle in Pentalnarkose. Aus dem neuen allgemeinen Krankenhause in Hamburg. Deutsche med. Wochenschr. 1893, Nr. 13. — *Max Bauchwitz*, Pental als Anästheticum. Therap. Monatsh. 1893, pag. 352. — *Richard Friedländer*-Berlin, Pental. Ebenda. 1893, Nr. 42.

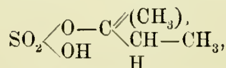
Amylenhydrat, $(CH_3)_2 . C_2H_5 . C . OH$.

Tertiärer Amylalkohol, Dimethyläthylcarbinol, Amylenum hydratum.

Das Amylenhydrat, nach seinem chemischen Bau ein tertiärer Alkohol eines der Pentane, wurde im Jahre 1887 von *J. v. Mering* als Hypnoticum insbesondere bei Geisteskrankheiten empfohlen und hat sich nach reichlicher Prüfung als ein unter bestimmten Verhältnissen brauchbares Schlafmittel bewährt.

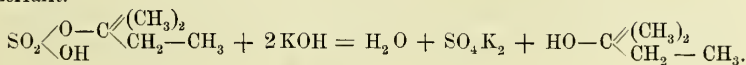
Wie die organische Chemie lehrt, sind vom Pentan, d. h. dem gesättigten Kohlenwasserstoffe der aliphatischen Reihe mit 5 Atomen Kohlenstoff 3 isomere Kohlenwasserstoffe möglich. Je nach der Stellung, welche eine Hydroxylgruppe (OH) in jenen 3 isomeren Kohlenwasserstoffen einnimmt, resultiren 8 isomere Alkohole. Von diesen ist das Amylenhydrat nach seiner Constitution Dimethyläthylcarbinol, $\left.\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\right\rangle C . OH$, somit ein tertiärer Alkohol.

Den Namen Amylenhydrat erhielt der Körper von seiner Darstellungsweise, nach welcher er früher als ein Hydrat des Amylens, C_5H_{10}, aufgefasst wurde. Man erhält nämlich das Amylenhydrat, indem man die zwischen 25 und 42° siedenden Antheile des käuflichen Amylens mit concentrirter Schwefelsäure behandelt. Es resultirt dabei, indem der ungesättigte Kohlenwasserstoff Amylen die Schwefelsäure direct bindet, Amylschwefelsäure,



$$SO_2\left\langle\begin{matrix} O-C\left\langle\begin{matrix}(CH_3)_2 \\ CH-CH_3, \\ H\end{matrix}\right. \\ OH \end{matrix}\right.$$

welche bei der Destillation mit Kalilauge in Kaliumsulfat und Amylenhydrat zerfällt.



$$SO_2\left\langle\begin{matrix} O-C\left\langle\begin{matrix}(CH_3)_2 \\ CH_2-CH_3\end{matrix}\right. \\ OH \end{matrix}\right. + 2KOH = H_2O + SO_4K_2 + HO-C\left\langle\begin{matrix}(CH_3)_2 \\ CH_2-CH_3.\end{matrix}\right.$$

Das Amylenhydrat ist eine leicht bewegliche, wasserklare, ölige Flüssigkeit von durchdringendem Geruche, der an Kampfer erinnert, mit einem Nachgeschmack nach Pfefferminzöl, vom specifischen Gewicht 0·812 bei + 12° C. (Deutsches Arzneibuch bei 15° = 0·815—0·820). Es siedet im reinen Zustande bei + 102·5° (Deutsches Arzneibuch bei 99—103°). Schon ein sehr geringer Wassergehalt des Präparates drückt den Siedepunkt um mehrere Grade hinunter. Löslich in 8 Th. Wasser von 15° C.; beim Erwärmen trübt sich die Lösung; mit Aether, Chloroform, Glycerin und fetten Oelen in jedem Verhältniss mischbar.

Zur Prüfung des Präparates auf seine Reinheit dient zunächst die Bestimmung des specifischen Gewichtes (s. oben) und die des Siedepunktes. Reines Amylenhydrat muss bei nicht über 103—104° C. gänzlich überdestilliren. Ein wesentlich höherer Siedepunkt würde auf eine Verunreinigung mit dem bei 131° C. siedenden giftigen Gährungsamylalkohol Verdacht entstehen lassen; ein niederer Siedepunkt würde darauf hinweisen, dass das sehr hygroskopische Präparat Wasser enthält.

Die weitere Prüfung des Präparates berücksichtigt ein etwaiges Vorkommen von Kohlenwasserstoffen, von Schwefelsäure, von Aethyl- oder Amylalkohol, auch von Aldehyden, schliesslich von Wasser darin. Bei Gegenwart von Kohlenwasserstoffen zeigt die Lösung von 1 Grm. Amylenhydrat in 8 Th. Wasser Trübung. Ist Schwefelsäure darin, so wird die wässerige Lösung blaues Lackmuspapier röthen. Die oben erwähnten Alkohole zeigen sich dadurch an, dass eine Lösung von 1 Grm. Amylenhydrat in 15 Th. Wasser mit einigen Tropfen Kaliumbichromat und Schwefelsäure versetzt und schwach erwärmt, grün gefärbt wird. Bei Gegenwart von Aldehyd erhält man in der obigen wässerigen Lösung mit 10 Tropfen Silbernitratlösung und 1 Tropfen Ammoniak beim Erwärmen einen Metallspiegel oder Abscheidung von metallischem Silber in Pulverform. Zum Nachweis des Wassers schüttelt man 10 Ccm. Amylenhydrat mit 1 Grm. entwässertem weissem Kupfersulfat in einem wohl verschlossenen Glase; das sich absetzende Pulver darf auch nach längerer Zeit keine blaue Färbung annehmen.

Bei Gelegenheit der Untersuchungen, welche *A. Thierfelder* und *J. v. Mering* über das Verhalten tertiärer Alkohole im Organismus (namentlich in Bezug auf die Form, in welcher diese im Harn ausgeschieden werden) ausführten, fanden sie zugleich, dass der tertiäre Amylalkohol sowohl auf Kaninchen, als auch auf Hunde rasch und intensiv einschläfernd wirkt und dass die Thiere nach dem Aufwachen munter wie früher waren. Durch diese Beobachtungen angeregt, prüfte *v. Mering* die hypnotische Wirkung des Amylenhydrates auf Thiere und auf Menschen eingehender. Er beobachtete bei Fröschen 5 Minuten nach Injection von 0·06—0·1 Amylenhydrat in 5procentiger wässeriger Lösung motorische Lähmung und Bewusstlosigkeit, worauf bald vollständige Anästhesie und schliesslich erlöschende Reflexthätigkeit folgte.

Nach einigen Stunden erholten sich die Frösche allmälig wieder. Kaninchen verfielen nach Eingabe von 2—3 Grm. schon nach 10—20 Minuten in tiefen Schlaf, welcher 6—8 Stunden anhielt. Nach dem Aufwachen schienen die Thiere ganz munter und begannen bald zu fressen. Bei Hunden trat nach entsprechenden Gaben innerhalb 30 Minuten tiefer Schlaf mit fast völliger Aufhebung der Reflexe ein. Die Athmungsfrequenz wurde hierbei nur wenig verringert. Bei einer initialen Frequenz der Athemzüge, 20 in der Minute, sank dieselbe bei voller Narkose auf 16. Es wirkte also bei Hunden das Amylenhydrat schon in Gaben hypnotisch, welche die Athmungsthätigkeit nicht wesentlich beeinflussen. Immerhin erfolgte bei Application sehr grosser Dosen der Tod durch Respirationslähmung. Auch die Hunde waren nach dem Erwachen bald munter und frassen mit Appetit.

Der Blutdruck wurde bei Kaninchen und Hunden weder nach intravenöser, noch nach stomachaler Application des Mittels selbst während der tiefen Narkose herabgesetzt. Demgemäss erschien auch die Pulsfrequenz nur wenig beeinflusst. Bei einem Hunde, welcher vor Beginn des Versuches 62 Herzschläge in 30 Secunden hatte, fiel die Zahl derselben während der tiefen Narkose auf 56 in der gleichen Zeit. Es würde daher das Amylenhydrat nach *v. Mering* die Herzthätigkeit so gut wie gar nicht afficiren und sich hierdurch vortheilhaft vom Chloralhydrat unterscheiden, welches bekanntlich in grossen Dosen herzlähmend wirkt. Im Allgemeinen zeigt nach *v. Mering* die Wirkung des Amylenhydrates grosse Aehnlichkeit mit der des Hauptrepräsentanten der Alkoholgruppe — des Aethylalkohols, indem es in mittleren Gaben vorzugsweise auf das Grosshirn wirkt, in grösseren Gaben das Rückenmark und das verlängerte Mark afficirt. Es verschwinden die Reflexe, die Athmung hört auf und zuletzt erfolgt Herzstillstand.

Das Amylenhydrat wird nach *H. Thierfelder* und *J. v. Mering* beim Kaninchen in Form einer gepaarten Glykuronsäure durch den Harn ausgeschieden, jedoch beim Menschen und beim Hunde ähnlich wie der Aethylalkohol zum grössten Theile zu Kohlensäure und Wasser verbrannt.

Auch die Beobachtung einiger Intoxicationen durch Amylenhydrat am Menschen trug dazu bei, die obigen Angaben *v. Mering's* über die physiologischen Wirkungen des Amylenhydrates theils zu bestätigen und zu erweitern, theils zu modificiren. So beobachtete *Dietz* bei einer Intoxication immerhin einen bedeutenden Einfluss des Mittels auf die Athmung, welche verlangsamt, oberflächlich und unregelmässig war; auch *Vivante* berichtet, dass der Athemmechanismus ungünstig beeinflusst werde. *Anker* beobachtete bei einer 27jährigen, an Epilepsie leidenden Dame, welche in selbstmörderischer Absicht die allerdings enorme Menge von 27 Grm.

Amylenhydrat auf einmal genommen hatte, eine halbe Stunde nach der Vergiftung kurze abgebrochene Athmung, während dieselbe am nächsten Tage stertorös, beschleunigt und oberflächlich war. Bezüglich des Einflusses des Mittels auf den Blutdruck betont *Vivante* gegenüber *v. Mering,* dass beim Hunde der Blutdruck schon nach kleinen Dosen sinke. Beim Menschen beobachtete *Vivante* schon nach hypnotischen Dosen Unregelmässigkeit der Herzcontractionen; die Pulscurve zeigte Abnahme der systolischen Elevation und grössere Obliquität derselben, Verzögerung der diastolischen Senkung und frühzeitiges Auftreten von Dikrotismus und Kleinheit des Pulses. Er möchte daher das Amylenhydrat bei Herz- und Lungenkranken nicht anwenden. Pulsbeschleunigung, Unregelmässigkeit und Kleinheit des Pulses beobachteten auch *Avellis* und *Anker,* über beschleunigten, jedoch gespannten und fast dikroten Puls berichtet *Buschan.*

Jesskow fand in neueren Untersuchungen, dass das Amylenhydrat lähmend auf die herzhemmenden und reizend auf die beschleunigenden Ganglien wirkt. Auf eine Beeinflussung der peripherischen Blutgefässe deuten auch die Angaben über sich steigernde Hitze im Gesichte *(Buschan)* und über lebhafte Röthung der Haut *(Avellis). Jastrowitz* beobachtete mehrfach im Gesicht und an den Händen eine Schwellung, welche wohl ebenfalls auf vasomotorische Einflüsse zu beziehen ist. Es ist jedoch zu bemerken, dass, wenn auch ein Einfluss des Mittels auf die Herzthätigkeit feststeht, doch bisher bedrohliche Erscheinungen von Seiten des Herzens bei Anwendung desselben in medicinalen Gaben niemals beobachtet wurden.

Die Körpertemperatur wird nach *Vivante* durch kleine Dosen gesteigert, durch grosse erniedrigt. Doch scheint bei medicamentösen Gaben diese Wirkung nicht deutlich genug aufzutreten, nur *Dietz* beobachtete nach grösseren Gaben ein Sinken der Temperatur, z. B. nach 5 Grm. bis auf 35° C.

Der Einfluss des Amylenhydrates auf das Nervensystem, welcher sich bei den Thierversuchen an den Kaltblütern durch die motorische Lähmung, die Anästhesie mit Erlöschen der Reflexthätigkeit (s. oben), bei den Warmblütern durch die tiefe hypnotische Wirkung äusserte, wird auch bei Anwendung der medicamentösen Dosen am Menschen in leichten Erscheinungen bemerkbar, die gleichsam unangenehme Nebenwirkungen des Mittels darstellen und die demgemäss weiter unten geschildert werden.

Die Secretionsvorgänge werden durch das Mittel im Allgemeinen nur wenig beeinflusst. Stärkeres Schwitzen, welches *Buschan* und *Scharschmidt* in einigen Fällen, namentlich im Anfange der Wirkung beobachteten, kann als indirecte Wirkung des Mittels durch Vermittlung des Nervensystems betrachtet werden, auch

die profuse Schleimabsonderung aus Larynx und Bronchien in dem oben erwähnten Intoxicationsfalle von *Anker* kann man als directe Intoxicationserscheinung auffassen. Hingegen ist eine hemmende Wirkung des Amylenhydrates auf die Magenverdauung nach den Untersuchungen von *Cramer* sehr wahrscheinlich.

In jüngster Zeit haben *Erich Harnack* und *Herrmann Meyer* das Amylenhydrat in toxikologisch-pharmakologischer Beziehung einer weiteren experimentellen Prüfung unterzogen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind geeignet, uns manche Eigenthümlichkeiten des Mittels, wie sie sich bei der klinischen Anwendung desselben äussern, aufzuklären und eröffnen überdies neue Gesichtspunkte über die Verwendung des Mittels am Krankenbette.

Nach *E. Harnack* und *H. Meyer* lähmt das Amylenhydrat gleich dem Alkohol successive sämmtliche Theile des Centralnervensystems nach vorhergehender Erregung einzelner Gebiete. Bei Pflanzenfressern tritt ruhiger Schlaf ein, bei Hunden und Katzen stehen die Excitations- und überhaupt schwerere Intoxicationserscheinungen im Vordergrunde. Die Temperatur wird bei kleineren Warmblütern durch mittlere Dosen um 4—5°, durch grosse Dosen um 10—12° herabgesetzt! Selbst bei Hunden kommen Abnahmen um 6° vor. Die stärksten Abnahmen werden bei Combination von Amylenhydrat mit gewissen krampferregenden Giften (Santonin etc.) beobachtet. Die Respiration erfährt zuerst eine Verstärkung der Athemzüge an Zahl und Tiefe, dann eine allmälige Schwächung bis zur Lähmung des Respirationscentrums. Der Blutdruck sinkt bei Warmblütern langsam und gleichmässig bis zum Tode. Beim Menschen kann die Pulscurve bereits nach einer Gabe von 4 Grm. Amylenhydrat gewisse typische Veränderungen — Abnahme der systolischen Elevation und Verschwinden der Dikrotie — zeigen. In eigenthümlicher Weise wirkt das Amylenhydrat auf den quergestreiften Muskel ein. Die Leistung des Froschmuskels wird anfangs erheblich gesteigert, worauf dann Lähmung der Muskelsubstanz erfolgt. Demgemäss wird durch das Amylenhydrat auch die Leistung des Froschherzens zeitweilig enorm erhöht, darauf tritt ein plötzlicher Abfall, später Unregelmässigkeit und schliesslich Herzmuskellähmung ein. Im Magen eingeführt, ist das Amylenhydrat fähig, die Umsetzung stickstoffhältiger Substanz im Organismus erheblich herabzusetzen. Das Mittel vermag auch die krampferregende Wirkung verschiedener Gifte (Santonin, Pikrotoxin, Strychnin etc.) erheblich abzuschwächen. Es wäre lohnend, die temperaturerniedrigende Wirkung der Combination Amylenhydrat-Santonin am Krankenbett zu erproben. Die subcutane Anwendung des Mittels, welche die heftigsten localen Wirkungen hervorruft, ist in praxi auf's Strengste zu meiden. Als letale Dosen des Amylenhydrates fanden *E. Harnack* und *H. Meyer*

in ihren Versuchen: pro Kilo Katze circa 1·0, pro Kilo Kaninchen circa 1·5, pro Kilo Hund circa 2·0.

v. Mering stellt das Amylenhydrat in Bezug auf seine hypnotische Wirkung in die Mitte zwischen Chloralhydrat und Paraldehyd, es wirkt 1 Grm. Chloralhydrat ungefähr so hypnotisch wie 2 Grm. Amylenhydrat oder 3 Grm. Paraldehyd. Dem Chloralhydrat gegenüber hat es den Vorzug, dass es auf das Herz und auf die Athmung weniger gefährlich wirkt, dem Paraldehyd gegenüber hebt er den besseren Geschmack, die Geruchlosigkeit der Exhalationen nach Einnahme des Amylenhydrates und schliesslich die stärkere hypnotische Wirkung des letzteren hervor. Bei Darreichung von 3—5 Grm. Amylenhydrat tritt in den meisten Fällen nach Verlauf einer halben Stunde ohne vorausgehendes Aufregungsstadium ein ruhiger Schlaf ein, welcher 5—12 Stunden andauert. Die hypnotische Wirkung des Mittels bewährte sich bei den verschiedensten Formen der Schlaflosigkeit, namentlich in Folge von Nervosität, geistiger Ueberanstrengung, bei seniler Agrypnie, bei Reconvalescenten, anämischen Phthisikern und fieberhaften Kranken, bei Herzfehlern, Keuchhusten, chronischem Alkoholismus, Morphinismus, auch bei ikterischem Hautjucken. *Wildemuth* versuchte das Mittel in grösserem Masse gegen Epilepsie, wo er es namentlich bei starkem Bromismus, welcher ein zeitweiliges Aussetzen der Brombehandlung verlangt, für angezeigt hielt. Er reichte dabei 5—8 Grm. täglich; beim Status epilepticus wandte er das Mittel bisweilen subcutan an. *Necke, R. Drews, Umpfenbach* und *Eulenburg* beobachteten von dieser Medication jedoch keinen Erfolg. *Wildemuth* beobachtete bei längerem Gebrauche stärkerer Gaben gleichsam als protrahirte Wirkung anhaltende Schlafsucht und Verdauungsstörung. Auch kam es vor, dass nach dem Aussetzen des Mittels der Schlaf längere Zeit gestört war und dass Kranke, welche sonst während der Nacht ruhig gewesen waren, plötzlich laut wurden. Von einer Gewöhnung an das Mittel, oft schon nach 4—6maliger Anwendung, soweit, dass seine Wirkung versagte, berichten *Jastrowitz* und *Petrazzani*. Nach 6—8 Wochen liess in vielen Fällen

die antiepileptische Wirkung des Mittels nach; *Necke* constatirte nach dem Aussetzen des Amylenhydrates sogar eine Zunahme der Anfälle.

Als unangenehme Eigenschaften und Nebenwirkungen des Amylenhydrates, welche einer Verallgemeinerung des Mittels als Hypnoticum im Wege stehen, sind anzuführen: 1. Der penetrante kampferähnliche Geruch desselben, der vielen Patienten sehr unangenehm ist. 2. Der pfefferminzähnliche Nachgeschmack des Mittels wird von den Kranken als brennend-bitter-scharf bezeichnet. Sie klagen über Brennen im Munde und Halse, welches oft noch am nächsten Tage nach dem Erwachen vorhanden ist; die Ausathmungsluft riecht allerdings nur sehr selten und in geringem Masse nach Amylenhydrat. 3. Wird über Brennen im Magen und Aufstossen geklagt, letzteres namentlich, wenn das Mittel in Kapseln gegeben wird, Brechneigung und Erbrechen treten nur sehr selten auf, häufig dagegen wird über Appetitlosigkeit und über das Auftreten von Verdauungsstörungen, namentlich Obstipation, geklagt. 4. Als unangenehme Nebenwirkungen des Mittels, welche namentlich das Nervensystem beeinflussen, sind zu erwähnen: stechende und klopfende Schmerzen im Kopfe, Schwindel, Benommenheit, gleichsam ein dem Katzenjammer ähnlicher Zustand als Nachwirkung des Mittels am anderen Tage. Anderseits sahen *Laves* und *Gürtler* — vielleicht in Folge zu kleiner Dosen — vor Eintritt des Schlafes ein Erregungsstadium meist heiterer Natur sich einstellen; die Patienten sprechen wirr, setzten sich im Bette auf und gingen umher, lachten und weinten abwechselnd. *Anker* und *Buschan* beobachteten, und zwar Letzterer an sich selbst, 10 Minuten nach dem Einnehmen Erweiterung der Pupille ad maximum, *Dietz* letzteres Symptom überdies vereinigt mit träger Reaction auf Lichteinfall und Erloschensein des Cornealreflexes.

Intoxicationserscheinungen nach Amylenhydrat wurden relativ nicht selten schon bei Gaben beobachtet, welche die übliche medicamentöse Gabe nur sehr wenig überschreiten. So berichtet *Dietz* von einer Intoxication bei vier Patienten, welche, da aus Versehen die Lösung nicht gut

durchgeschüttelt war, grössere Dosen, aber wohl kaum mehr als 3·5—5·0 Grm. Amylenhydrat erhielten. Am nächsten Morgen waren die betreffenden Patienten nicht zu erwecken, Sensibilität und Reflexe völlig aufgehoben, die Extremitäten paralytisch. Die Pupillen waren weit, die Cornealreflexe erloschen; die Athmung verlangsamt, tief und unregelmässig, der Puls klein und verlangsamt, 56—60 in einer Minute, die Temperatur bis auf 35—36^0 gesunken. Nachdem subcutane Kampferinjectionen, bei einer Patientin auch künstliche Athmung angewendet wurden, liess die Benommenheit gegen Mittag nach, nur eine Patientin erschien noch Abends wie schwer berauscht. Am anderen Morgen waren Puls und Temperatur gestiegen. Der schwerste Fall von Amylenhydratvergiftung, welcher in der Literatur verzeichnet ist, ist der schon S. 105 erwähnte von *Anker*, an welchem ausser den Symptomen der Vergiftung besonders der Umstand bemerkenswerth ist, dass eine so bedeutende Menge Amylenhydrat ohne tiefer gehende Schädigung des Organismus vertragen wurde.

Eine halbe Stunde nach Aufnahme des Amylenhydrates wurde Patientin in bewusstlosem Zustande aufgefunden; Puls klein, wenig beschleunigt (90 in der Minute), Athmung nicht beschleunigt, Pupillen ad maximum erweitert. Aetherinjectionen, Senfteige auf die Waden. Den nächsten Morgen Verschlimmerung, Athmung stertorös beschleunigt, Pupillen verengt. Aetherinjectionen, Klystier von Rothwein und Milch. Schlafsucht durch 48 Stunden, erst am 6. Tage nach dem Suicidicalversuche konnte das Bett verlassen werden. Es blieb eine auffällig profuse Schleimabsonderung aus dem Larynx und den Bronchien zurück, die erst nach 14 Tagen wich.

Anwendung. Innerlich: Erwachsenen als Schlafmittel als mittlere Gabe 3·0—4·0 in wässeriger Lösung. Wegen der Schwerlöslichkeit des Präparates ist es zweckmässig, so viel Wasser zu verordnen, dass vollständige Lösung eintritt, anderenfalls liegt die Gefahr nahe, dass der Patient mit den letzten Resten der Arznei zuviel Amylenhydrat auf einmal erhält, wodurch dann Intoxicationen, wie im Falle *Dietz* (s. oben), vorkommen können. Als Corrigens Extr. liquir. 10·0, auch Syr. rub. idaei oder Aq. menth. pip. zu 10·0, oder mit Rothwein 30·0—40·0 und Zucker 5·0—10·0. Am besten nimmt sich das Mittel in Bier: Rp. Amylenhydrat 20·0. DS. Abends 1 Theelöffel (4—5 Ccm.) in einem kleinen Glase Bier. Vor dem Schlafengehen die halbe Dosis zu nehmen, die zweite Hälfte nach $^1/_2$—1 Stunde. Als Klysma 5·0 Grm. in schleimiger

Lösung. Auch in Form von Kapseln, welche je 1 Grm. Amylenhydrat enthalten, 3—5 Stück pro dosi. Bei Kindern unter 1 Jahr 0·2 Grm., bei älteren bis zu 10 Jahren bis 0·6 Grm. pro dosi.

Grösste Einzelgabe 4 Grm.! Grösste Tagesgabe 8 Grm.!

1. Amylen. hydrat. 7·0
Aq. dest. 60·0
Extr. liquir. 10·0
M. D. S. Abends vor dem Schlafengehen die Hälfte zu nehmen. Hypnoticum.
v. Mering.

2. Amylen. hydrat. 6·0—7·0
Morph. hydrochl. 0·02 bis 0·03
Aq. dest. 60·0
Extr. liquir. 10·0
M. D. S. Abends die Hälfte zu nehmen. Bei Schlaflosigkeit in Folge peripherischer neuralgischer Schmerzen.
v. Mering.

3. Amylen. hydrat. 5·0
Aq. dest. 50·0
Mucilag. Gummi arab. 20·0
M. D. S. Zum Klystier.
v. Mering.

4. Amylen. hydrat. 4·0
Morph. hydrochl. 0·015
Aq. dest. 50·0
Mucilag. Gummi arab. 20·0
M. D. S. Zum Klystier.

Literatur: *H. Thierfelder* und *J. v. Mering*, Das Verhalten tertiärer Alkohole im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1885, IX, pag. 511. — *J. v. Mering*, Strassburg, Das Amylenhydrat, ein neues Schlafmittel, und dessen Anwendung in der Medicin. Therap. Monatsh. Juli 1887. — *Scharschmidt* (Klinik des Prof. *Jolly*), Ebenda. Sept. 1887. — *G. Lehmann*, Neurol. Centralblatt. 1887, 20. — *G. Avellis*, Deutsche med. Wochenschr. 1888, 1. — *F. Gürtler*, Berliner klin. Wochenschr. 1888, Nr. 6. — *C. Dietz*, Deutsche Med.-Zeitg. 1888, 15. — *Petrazzani*, Rivista sper. XIII, pag. 211; Neurol. Centralbl. 1888, Nr. 2. — *v. Mering*, Therap. Monatsh. Juli 1889. — *Jastrowitz*, Deutsche med. Wochenschr. 1889. — *Wildemuth*, Neurol. Centralbl, 1889, 15. — *P. Näcke*, Erfahrungen über einige neuere Heilmittel in der Psychiatrie. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1890, XLVII. — *R. Drews*, Amylenhydrat gegen Epilepsie. Münchener med. Wochenschr. 1891, Nr. 4. — *A. Eulenburg*, Ueber den jetzigen Stand der Epilepsiebehandlung. Therap. Monatsh. 1892, pag. 635. — *M. Anker*, Ein Fall von Amylenhydratvergiftung. Ebenda. 1892, pag. 623. — *C. Friedländer*, Ebenda. 1893, pag. 370. — *Erich Harnack* und *Herm. Meyer*, Das Amylenhydrat. Eine pharmakologische Studie. Aus dem pharmakologischen Institute zu Halle. Zeitschr. f. klin. Med. 1894, XXIV.

Amylnitrit, C_5H_{11}-O-NO.

Salpetrigsaurer Amyläther.

(Aether amylo-nitrosus. Amylium nitrosum.)

In die Therapie wurde das Amylnitrit schon im Jahre 1859 von *Guthrie,* und zwar als Mittel zur Wiederbelebung von Asphyktischen, Ertrunkenen, Erstickten eingeführt. Dieser Indication genügt das Mittel auch derzeit; nichtsdestoweniger musste dieses im Jahre 1866 von *Richardson* wieder der Vergessenheit entrissen werden. Dieser empfahl es zur Anwendung bei jenen Krankheiten, in welchen man einen Gefässkrampf oder eine übermässige Gefässspannung als Ursache der Erkrankung annimmt, z. B. bei Angina pectoris, Hemikranie, Asthma, Pertussis, Epilepsie, Eklampsie u. s. w.

Das Amylnitrit wird dargestellt durch Destillation eines Gemenges von Amylalkohol, verdünnter Schwefelsäure und Kaliumnitrit, Entsäuern des Destillates und Rectificiren aus dem Wasserbade.

Es bildet frisch eine farblose, nach kurzer Zeit eine grünlichgelbe, ölige, sehr flüchtige Flüssigkeit von brennendem, fruchtartigem Geschmacke, reagirt neutral, Siedepunkt 96° C., specifisches Gewicht 0·877, ist leicht löslich in Alkohol und Aether, unlöslich in Wasser, die Dämpfe sind leicht entzündlich.

Bei der Wechselwirkung von Amylalkohol, salpetriger Säure und von Schwefelsäure kann auch Blausäure entstehen. Ausserdem zersetzt sich das Amylnitrit durch Aufnahme von Wasser, dabei entsteht freie Salpetersäure, welche ihrerseits wieder den freigewordenen Amylalkohol zu Valeriansäure, beziehungsweise Valeralaldehyd oxydirt. Es darf das Präparat demnach nur Spuren von Säure enthalten. Setzt man dem Präparate einige Stückchen geglühten Chlorkaliums oder einige Krystalle von Kaliumtartrat (Pharm. Germ.) zu und bewahrt es in einer gut verschlossenen Flasche, vor Licht geschützt, so lässt es sich jahrelang ohne Zersetzung erhalten.

Die Prüfung des Amylnitrits auf Reinheit zieht daher 1. die Gegenwart von Blausäure in Betracht. Zu dem Behufe schüttelt man eine Probe Amylnitrit mit etwas Wasser und prüft die wässerige Flüssigkeit durch die bekannte Reaction, welche in der Ueberführung von Blausäure in Berlinerblau besteht. Man versetzt die wässerige Lösung mit etwas Eisenoxydullösung, fügt Kalilauge im Ueberschuss hinzu und kocht auf; hierauf fügt man Eisenchloridlösung hinzu und säuert mit Salzsäure an. Bei Gegenwart von Blausäure scheidet sich Berlinerblau als Niederschlag ab. 2. Auf Vorhandensein von zu viel freier Säure wird das Amylnitrit geprüft, indem man 10 Ccm. davon mit 2 Ccm. verdünnten Ammoniaks (1 Th. Ammoniak und 9 Th. Wasser) schüttelt, nun darf Lackmuspapier nicht mehr geröthet werden. Auf Valeralaldehyd prüft man, indem man Amylnitrit mit dem dreifachen Volum einer Mischung aus gleichen Theilen absoluten Alkohol und Ammoniak, nach Zusatz von etwas Silbernitratlösung gelinde erwärmt; bei Gegenwart des Aldehydes tritt Reduction des Silberoxyds und damit Bräunung, selbst Schwärzung auf.

Das Amylnitrit wurde in seiner physiologischen Wirkung von einer grossen Anzahl englischer und deutscher Forscher geprüft (*Guthrie* 1859, *Gamgee, Wood, Eulenburg, Robert Pick, Guttmann, Filehne*). Lässt man einen Menschen 5—10 Tropfen Amylnitrit auf etwas Baumwolle gegossen einathmen, so zeigt sich schon nach einigen Secunden ein starkes Erröthen des Gesichtes, welches fühlbare Wärme ausstrahlt, der Ohren, der Bindehaut, dann des Halses, bei starker Wirkung auch Erröthen der Brust, der Arme, zuweilen sich bis in die Schamgegend erstreckend, welches meistens zuerst in Form rother Flecken auftritt die allmälig confluiren. Es erweitern sich also bestimmte periphere Arterien; zugleich sinkt der Blutdruck. Es wird eine bedeutende Pulsfrequenz, bei Menschen selbst das Doppelte der gewöhnlichen Pulszahl erreichend, beobachtet. Die Vermehrung der Frequenz tritt sofort mit Beginn der Inhalation auf, erreicht ihr Maximum unmittelbar nach Beendigung derselben und ist wenige Minuten später bereits vollständig wieder verschwunden. Nicht so verhält sich die qualitative Pulsveränderung, welche bis zu einer Viertelstunde und darüber eine Vergrösserung der Wellenhöhe zeigt, nur dass schon nach kurzer Zeit der monokrote Puls in einen Pulsus celer dicrotus oder tricrotus übergeht. Doch scheint nach Einathmen der gewöhnlichen Dosis die Energie der Herzcontractionen trotz der Erniedrigung des Blutdruckes nicht abzunehmen.

Nach Versuchen von *Gaspey* (*Virchow's* Archiv. LXXV) an curarisirten Fröschen ist die nach Einblasen von Amylnitrit auftretende Erweiterung der Gefässe ebensowohl an den Arterien wie an den Venen nachweisbar. Nach *Curci* (Lo Sperimentale. 1884) gehört das Amylnitrit zu den Mitteln, welche eine Hyperämie des Gehirnes bewirken. Auch *Cappelli* und *Brugia* (Arch. per le malat. nerv. 1886) fanden, dass nach Einathmen desselben der Blutdruck

abnimmt, und zwar trat die Abnahme schneller in den Gefässen des Gehirnes als in denen des Vorderarmes ein.

Therapeutische Erfolge zeigen, dass das Amylnitrit auch spasmodische Zustände des Uterus, sowie anderer Muskeln aufzuheben im Stande ist.

Nebst den objectiven Erscheinungen, welche bei Gesunden und Kranken mit sehr geringen graduellen Verschiedenheiten auftreten, machen sich auch subjective geltend. Häufig scheint es, als ob das Athmen leichter von statten ginge, manchmal wird angegeben, als ob der Kopf dicker werde. Schwindelgefühl, ähnlich wie bei einem mässigen Rausche, wobei Hitze und starkes Herzklopfen empfunden werden, gehört zu den häufigsten Symptomen. Eine gesteigerte psychische Erregung der Individuen verräth sich durch deren grössere Lebhaftigkeit und Redseligkeit. Nach *Urbantschitsch* kann überdies schon nach Inhalation von zwei Tropfen vorübergehender Collaps mit Parese oder heftiger Schwindel und starke Beklemmung auftreten, oder durch 12—24 Stunden lang anhaltende Trockenheit im Schlunde entstehen. Doch treten die subjectiven Erscheinungen nach Beendigung der Inhalation meist rasch wieder zurück.

Dauert das Einathmen längere Zeit, dann treten Schwindel und Bewusstlosigkeit auf. Auch verhält sich das Amylnitrit je nach der Menge, in der es zur Wirkung kommt, verschieden. In kleinen Mengen eingeathmet, werden bei stark gesunkenem Blutdruck Herzthätigkeit und Athmung beschleunigt; bei grösseren Dosen werden sie verlangsamt, bleiben aber rhythmisch.

Als eine Folge der Erweiterung der Hautgefässe kann man auch die Beobachtung von *N. Sassetzki* deuten, welcher an Gesunden, fiebernden und fieberlosen Kranken nach Einathmen von 2—3 Tropfen Amylnitrit eine Abnahme der Temperatur des Rectums, der Achsel und der Bauchhaut constatirte.

Bezüglich der directen Einwirkung von Amylnitrit auf das Blut fanden *Jolyet* und *Regnard,* ferner *Giacosa,* dass durch die Einathmung von Amylnitrit das Hämoglobin des Blutes in Methämoglobin umgewandelt wird. *Hayem* zeigte, dass diese Umwandlung viel rascher von statten geht bei vorheriger Zerstörung der Blutkörperchen, als bei Intactsein derselben. Nach *Filehne* sinkt beim Hund schon nach kurzer Einathmung von Dämpfen, wie man sie bei Kranken anzuwenden pflegt, die Sauerstoffaufnahme in das Blut um ein Drittel. Durch die theilweise Umwandlung von Hämoglobin in Methämoglobin entsteht dyspnoische Blutbeschaffenheit. Nach *Jolly* wird durch Amylnitrit, indem es die Gefässe erweitert, zugleich der Leitungswiderstand der Haut für die elektrischen Ströme herabgesetzt, nach Inhalation von 10 Tropfen fiel er von 43.000 *Siemens*'schen Einheiten auf 27.000.

Als Ursache dieser Erscheinungen beim Menschen wurde von Einigen eine Lähmung des vasomotorischen Centrums, von Anderen eine directe Lähmung der Gefässwand angenommen. Bei Thieren konnte man nach Einathmung von Amylnitrit die Erweiterung der Gefässe der Pia und die gesammte Injection der Gehirnoberfläche direct beobachten und auch beim Menschen sind die durch Amylnitrit hervorgerufenen Gehirnerscheinungen von einer Gehirnhyperämie herzuleiten. Das Amylnitrit vermag auch die Chloroformeinwirkung auf die Gefässe der Pia rasch zu heben. Auch soll Amylnitrit die Fähigkeit besitzen, während der fortdauernden Wirksamkeit der Chloroformnarkose die Frequenz des Pulses und der Respiration zu steigern. Doch hat *B. Testa* diese günstige Einwirkung bei Chloroformasphyxie nicht bestätigt gefunden. Bei Thieren kann man durch directes Anlegen der Elektroden an's Gehirn Krämpfe erzeugen, welche sich aber durch gleichzeitige Inhalation von Amylnitrit mildern oder sogar ganz verhüten lassen.

Die durch Amylnitrit bewirkte beträchtliche Steigerung der Herzaction erklären *S. Mayer, Friedrich* und *Filehne* dadurch, dass das Amylnitrit durch Herabsetzung des Vagustonus im Centrum wirkt. Kleine und mittlere Dosen wirken auf die Herzthätigkeit nur durch Vermittlung des Nervensystemes, stärkere Dosen ergreifen die Herzwandung selbst. Nach längerer Einathmung des Mittels auch nach innerlicher oder subcutaner Application grösserer Dosen tödtet das Amylnitrit nach vorausgegangener Beschleunigung der Athembewegungen durch directe Lähmung des Athmungscentrums.

Bei Warmblütern (Kaninchen) tritt nach Injection grösserer, nicht gerade letaler Dosen im Harn Zucker bis zu 2 Procent, oft unter gleichzeitiger Vermehrung der Harmenge auf.

Als Regel für die therapeutische Anwendung des Amylnitrits bei Hemikranie, Epilepsie etc. geben *Robert Pick, O. Berger, A. Eulenburg, Guttmann,* an, dass man nur bei der angiospastischen Form, also in denjenigen Fällen einen Erfolg erwarten darf, wo die betreffenden Kranken ein blasses Gesicht zeigen, während bei Individuen mit rothem, heissem Gesichte, wo Zeichen von Gehirn- oder Kopfcongestion vor-

liegen, entweder kein Erfolg eintritt oder sogar das Uebel eine Verschlimmerung erfährt.

Thatsächlich wird in den meisten Fällen von Hemikranie nach dem Einathmen von 3—5 Tropfen Amylnitrit der Schmerzparoxysmus coupirt. Hie und da kehrt der Schmerz bei Bewegungen wohl rasch wieder zurück, bei Patienten jedoch, welche nach dem Einathmen strenge Ruhe einhalten, bleibt nicht nur der coupirte Anfall gänzlich aus, auch der nächste Anfall stellt sich viel später ein.

Nach *Rosenthal* beseitigt das Mittel bei Migräne sofort das Scotoma scintillans, indem es den Gefässkrampf im centralen Opticusgebiet aufhebt; hingegen war es bei Formen der Migräne mit farbigen oder dunklen Ringen ohne Erfolg.

Bei Epilepsie wirkt das Amylnitrit ebenfalls in jenen Fällen, in welchen ein vorübergehender Gefässmuskelkrampf und dic durch denselben gesetzte arterielle Anämie des Gehirns als Ursache der Krämpfe betrachtet werden kann. Ist das Anfangsstadium in Form einer deutlichen Aura länger dauernd, so gelingt es häufig durch Inhalation von Amylnitrit den Ausbruch der Krämpfe nicht blos zeitweise, sondern bisweilen auch für längere Dauer zu verhüten. Hat jedoch der Anfall begonnen, so bleibt die Hilfe durch Amylnitrit in den meisten Fällen zweifelhaft.

In jenen seltenen Fällen von Angina pectoris, welche bei ganz gesundem Herzen in Folge eines allgemeinen arteriellen Gefässspasmus auftreten, fanden *Landois, Nothnagel* und *G. W. Balfour* gute Erfolge; ferner in Fällen, in denen man als Ursache der Angina pectoris Affectionen des Plexus cardiacus annimmt. Auch die Gegenwart von Stenose und Insufficienz der Herzostien bildet keine Gegenindication für die Anwendung des Mittels. *Leyden* warnte wohl vor Anwendung des Amylnitrits gegen stenokardische Anfälle bei Individuen, welche mit Sklerose der Coronararterien behaftet sind; demgegenüber hebt nun *Binz* die grosse Erleichterung hervor, welche die Amylnitritinhalationen in einem Falle brachten, wo die Section später Atheromatose der Coronararterien, Fettherz, myokardische Entartung des Septum ventriculorum erkennen liess.

Von den eigentlichen Neuralgien sind es besonders die Menstruationskoliken, bei welchen vom Amylnitrit günstige Erfolge berichtet werden, und zwar auch hier mehr bei anämischen Frauen als bei vollsaftigen Personen. Neuralgische Affectionen einzelner Aeste der Nn. trigeminus und occipitalis wurden zum Mindesten vorübergehend behoben. Bei multiplen Nervenschmerzen wurde nach *Urbantschitsch* manchmal nur ein Nerv günstig beeinflusst, oder es fanden bei Complication vasomotorischer Störungen mit Neuralgie nur erstere Heilung. Eine vasomotorische Neurose des Nasenrachenraumes mit periodischer Schwellung und Abblassung wurde durch Amylnitritinhalationen rasch beseitigt *(Rosenthal).*

Bei Melancholie auf anämischer Grundlage empfahl *Meynert* das Mittel mit der Absicht, um durch wiederholte Erregung der Hirnhyperämie die Krankheitsursache zu heben. Doch gelangt *Hoestemann* auf *Meynert's* Klinik zum Schluss: dass nur die Melancholia cum stupore, nicht die mit Angstgefühlen einhergehende Form sich zur Behandlung mit Amylnitrit eigne.

In einem Falle von *Basedow*'scher Krankheit von *Blake* angewendet, beseitigte es zu 2 Tropfen und später zu $^1/_4$ Tropfen innerlich gegeben, Exophthalmus, Palpitationen und Oedem, ohne das Struma zu heben.

Bei Bleikolik *(Riegel, Aug. Frank)* wurden die Schmerzen schon nach Inhalation von 1—2 Tropfen, mit dem Eintritte der durch das Amylnitrit bedingten Veränderung des Pulses beseitigt, kehrten jedoch kurze Zeit nach Unterbrechung der Inhalation unter Wiederauftreten der früheren Beschaffenheit des Pulses zurück, durch eine neue Inhalation konnten die Schmerzen sofort wieder beseitigt werden, ohne dass bei häufiger Wiederholung der Inhalationen ein bedrohliches Symptom eingetreten wäre.

Gegen Opium- und Strychninvergiftung versuchten es *Turner* und *Barnes*. Auch gegen Chloroformasphyxie wird es empfohlen.

In Thierversuchen zeigte es nach *St. Clair Gray* bei Strychninvergiftung auf die Muskelstarre während des tetanischen Paroxysmus eine ungünstige Wirkung.

Matthew Hay rühmt wohl die Wirksamkeit des Amylnitrits gegen Angina pectoris, meint aber, dass, nachdem bei diesem Mittel, sowie beim Nitroglycerin die salpetrige Säure das wirksame Princip ist, man statt des flüchtigen Amylnitrits auch das Natriumnitrit, welches nicht flüchtig ist und deshalb langsamer wirkt, unter bestimmten Umständen verwenden könne. Er gibt Natrium nitrosum in Dosen von 0·06 bis 0·12 in Wasser gelöst 1—2 Stunden vor dem Anfall. Es soll den Anfall lindern und die Intervalle zwischen den Anfällen vergrössern. Die Asthmatiker tragen statt der Amylnitritkapseln die Lösung von salpetrigsaurem Natrium bei sich.

Bei drohendem Collapsus ex Anaemia, auch gegen das *Cheyne-Stokes*'sche Respirationsphänomen leistet das Amylnitrit nach *P. v. Rokitansky* als Analepticum gute Dienste.

Gegen die Seekrankheit von *Zinsser* empfohlen (Verhandlungen des II. Congresses für innere Medicin) wirkt es wohl auf das Uebelbefinden günstig ein, jedoch machen sich so unangenehme Nebenwirkungen — eigenthümliches Gefühl von Angst oder Scham — geltend, dass die Kranken nicht zu bewegen sind, das Mittel zu nehmen.

Bei Magenschmerzen, Bauchgrimmen, nervösem oder cariösem Zahnschmerz fanden es *Kurz, Juckel* von guter Wirkung, bei Priapismus und Tetanus empfiehlt es *Wood*, bei Hämorrhagien des Uterus *Kerner*.

In der ophthalmiatrischen Praxis haben *Heldt, Leber* und *Deutschmann* das Amylnitrit bei der Behandlung von Amblyopien mit blasser Papille und engen Netzhautgefässen als Ersatzmittel für Strychnin empfohlen.

Bei den quälenden subjectiven Gehörsempfindungen, Otalgien, bei chronischen Erkrankungen des Mittelohres und bei Affectionen des Labyrinthes beobachteten *Urbantschitsch, Michael* Besserung nach Inhalation von 1—5 Tropfen Amylnitrit.

Burnett in New-York beobachtete in einem Falle, wo er ebenfalls Amylnitrit gegen Ohrensausen anwendete, als Nebenerscheinung einen während der Röthe des Gesichtes bestehenden Gesichtsfelddefect. Patient sah einen gelben Fleck, der, auf eine 30 Cm. entfernte Papierfläche projicirt, die Grösse von 3 Cm. hatte.

Das Amylnitrit bewährte sich auch als sehr wirksames Antidot gegen Cocainintoxication *(Schilling)*, indem es rasch die Folgen des Gefässspasmus aufhebt.

In der geburtshilflichen Praxis stellt *Barney* (Transaction of obstetrical society of London. XXI) das Amylnitrit in seiner Wirkung, die spasmodischen Zustände des Uterus zu beseitigen, höher als Chloral und Chloroform. Nach Einathmen einiger Tropfen von Amylnitrit weicht schon in 2—3 Minuten der Trismus der Gebärmutter und man ist bei Anwendung des Mittels im Stande, statt bei irregulären Contractionen im ersten Geburtsstadium die Zeit mit dem Warten zu verlieren, im erschlafften Uterus mit Hilfe der Zange die Geburt rasch zu Ende zu führen. Gegen Eclampsia parturientium wurde es von *Percy Boulton* nur empfohlen, aber noch nicht versucht.

C. Weiser hebt die fäulnisswidrigen Eigenschaften des Amylnitrits hervor. Ein Tropfen Amylnitrit auf die untere Fläche einer Glasplatte gebracht, mit welcher man ein mit Harn gefülltes Gefäss bedeckt, bewahrt den Harn, wie ich mich ebenfalls überzeugt habe, Wochen hindurch vor Zersetzung. *M. Rosenthal* berichtet über günstige Wirkung der Injectionen von Amylnitrit bei eiterigem Blasenkatarrh.

Die häufigste Anwendungsart des Amylnitrits ist wegen der bedeutenden Flüchtigkeit desselben die als Inhalation. Man bringt die Dosis, welche beim Erwachsenen 2—5 Tropfen beträgt, bei einem kleinen Kinde 1—2 Tropfen sein darf, auf ein Tuch oder Löschpapier oder Watte und hält diese vor Nase und Mund. In Fällen, wo man länger andauernde Anfälle zu behandeln hat, wie bei Migräne, Neuralgien, Tetanus, pflegt man auch je 2 Tropfen in Intervallen von $^1/_2$—3 Stunden zu verabreichen, doch bleibt es dahingestellt, ob nicht zur Coupirung der Anfälle die Anwendung der vollen Dosis auf einmal 5—10 Tropfen wirksamer ist. Bis jetzt ist trotz tausendfacher Anwendung kein Unglücksfall vorgekommen.

Auch die innerliche und subcutane Anwendung des Amylnitrits wurde empfohlen, doch muss die Inhalation als beste Anwendungsart betrachtet werden. Innerlich 2—5 Tropfen pro dosi auf Zucker. Wahrscheinlich wird beim Passiren der Dosis durch den Mund und die Speiseröhre der grösste Theil ebenfalls inhalirt.

Die subcutane Anwendung des Amylnitrits wurde von *F. Barny* (British med. Journ. 1882) in der Dosis von 10 Tropfen

einer 10procentigen alkoholischen Lösung, entsprechend 1 Tropfen Amylnitrit, zur Hebung der Respiration bei sinkender Herzthätigkeit, ferner gegen acuten Lumbago empfohlen; auch in einem Falle von heftiger Duodenalkolik mit Schmerzen wirkte die Injection sehr günstig. Die hypodermatische Anwendung hat keine entzündlichen Nebenerscheinungen zur Folge.

Solger füllt grössere Lymphröhrchen mit 3—5 Tropfen Amylnitrit und schmilzt sie dann zu; im Falle der Anwendung wickelt man diese Röhrchen in ein Leinwandläppchen, in welchem man dieselben unmittelbar vor der Respirationsöffnung des Kranken zerbricht, wo man das Läppchen belässt, bis das Präparat verdunstet ist. Diese Röhrchen sind besonders für Krankenanstalten, auch für die Handtasche des Arztes zu empfehlen.

1. Amylii nitrosi puri 5·0
D. in vitr. epistomeo vitreo clauso.
S. Im Anfalle 1—3 Tropfen zu inhaliren.

2. Amylii nitrosi puri gutt. 5—6
Aq. dest. 500·0
D. S. Zu Injectionen.
Bei eiterigem Blasenkatarrh.
M. Rosenthal.

3. Amylii nitrosi 2·0
Spir. vin. rectific. 8·0
M. D. S. 2—5 Tropfen auf Zucker zu nehmen.

4. Amylii nitrosi 1·0
Spiritus vini 9·0
M. D. S. Zur subcutanen Injection bei Neuralgien, Dosis 10 Tropfen. *Barny.*

Literatur: *R. Pick*, Ueber das Amylnitrit. Berlin 1877, 2. Aufl. — *Urbantschitsch*, Ueber die therapeutische Wirkung des Amylnitrits. Wiener med. Presse. 1877, Nr. 8, 9, 10, 11, 12. — *Jolyet et Regnard*, Notes sur les modifications apportées dans les produits . . . . . par les inhalations de nitrite d'amyle. Gaz méd. de Paris. 1876. — *P. Giacosa*, Ueber die Wirkung des Amylnitrits auf das Blut. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1879, pag. 54. — *O. Gaspey*, Ueber den Einfluss des Amylnitrits auf die Weite der Gefässe in gesunden und kranken Geweben. *Virchow's* Archiv. 1879, LXXV. — *Hayem*, Experiences par les substances toxiques et médicamenteuses etc. Compt. rend. de l'acad. des sciences. 1884, pag. 580. — *Fr. Jolly*, Untersuchungen über den elektrischen Leitungswiderstand des menschlichen Körpers. Strassburg 1884, 4°. — *M. Rosenthal*, Das Amylnitrit. Centralbl. f. Therap. 1884, pag. 95.

Nitroglycerin, $C_3H_5(NO_3)_3$.

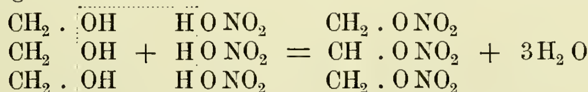
Glycerintrinitrat, Glycerinum trinitricum,
Glonoin, Angioneurosin, Trinitrin (Brit. Pharm.).

Nitroglycerinum.

Das in der Sprengtechnik als Nitroglycerin bezeichnete Präparat wurde zuerst von den Homöopathen unter dem Namen „Glonoin" als Heilmittel benützt. *Field* rühmte das Nitroglycerin schon 1858 gegen verschiedene Nervenleiden — auch gegen Epilepsie. Erst im Jahre 1879 zeigte *W. Murrell*, dass es vom Magen aus in gleicher Weise wirkt wie das Amylnitrit von den Lungen, und er empfahl daher dessen innerlichen Gebrauch, namentlich bei Angina pectoris.

Das sogenannte Nitroglycerin gehört nicht, wie der Name annehmen lässt, zu den wohlcharakterisirten Nitrokörpern, sondern ist nach seinem chemischen Verhalten der neutrale Aether der Salpetersäure mit dem dreiwerthigen Alkohol Glycerin, also Glycerintrinitrat.

Bringt man Glycerin und Salpetersäure in molecularen Mengen bei Gegenwart von concentrirter Schwefelsäure zusammen, so wirkt letztere wasserentziehend und es entsteht unter Abgabe von 3 Molecülen Wasser der normale Glycerinsalpetersäureäther nach folgender Gleichung:



$$\begin{matrix} CH_2 . OH & & H\,O\,NO_2 & & CH_2 . O\,NO_2 & & \\ CH\;\; OH & + & H\,O\,NO_2 & = & CH\;\; . O\,NO_2 & + & 3\,H_2O \\ CH_2 . OH & & H\,O\,NO_2 & & CH_2 . O\,NO_2 & & \end{matrix}$$

Glycerin Salpetersäure Glycerintrinitrat.

Die Darstellung kleinerer Mengen 10—20 Grm., wie sie für pharmaceutische Zwecke genügen, ist, wenn man die nöthigen Vorsichtsmassregeln im Auge behält, nicht gefahrvoller, als viele Versuche, die alltäglich in den chemischen Laboratorien ausgeführt werden. Es werden 100 Th. wasserfreies

Glycerin in 3 Th. Schwefelsäure (66° B.) gelöst. Diese Lösung wird in kleinen Portionen in ein erkaltetes, und durch sorgfältige Kühlung mittelst Eis stets kaltgehaltenes Gemisch von 280 Th. Salpetersäure (48° B.) und 300 Th. Schwefelsäure allmälig eingetragen. So oft man eine Portion der Glycerinmischung einträgt, mischt man die Reactionsflüssigkeit durch sanftes Schwenken gut durcheinander. Dass die Reaction nicht zu rasch und somit in ungefährlicher Weise vor sich geht, erkennt man daran, dass das Reactionsgemisch auch nach dem jeweiligen Zusatze der Glycerinmischung nicht viel mehr rothe Dämpfe entwickelt, als es dies an und für sich schon thut. Nimmt die Entwicklung der rothen Dämpfe rasch zu, so ist dies ein Zeichen, dass nicht genügend gekühlt wird, zugleich eine dringende Mahnung zur Vorsicht. Nach dem Eintragen der letzten Portion wartet man 10—15 Minuten und giesst hierauf das Reactionsgemisch in sein sechsfaches Volum kaltes Wasser — das gebildete Nitroglycerin fällt als schweres Oel nieder. Es wird nun durch Decantiren so lange mit destillirtem Wasser gewaschen, bis es keine saure Reaction mehr zeigt, hierauf gesammelt und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

Das reine Nitroglycerin (spec. Gew. 1·60) ist eine farblose, ölige, nur beim Erwärmen stechend riechende, sonst geruchlose Flüssigkeit von glycerinähnlichem Geschmack. Es ist in jedem Verhältniss löslich in Aether, Chloroform, Eisessig, leicht löslich in fetten Oelen. 1 Grm. löst sich in etwa 800 Ccm. Wasser, in 4 Ccm. absolutem Alkohol oder in 10·5 Ccm. rectificirtem Spiritus *(Hay)*. Durch Stoss, Schlag oder plötzliches Erhitzen auf 200° C. explodirt es mit ungeheurer Gewalt. Bei — 20° C. erstarrt es zu langen Nadeln, gleichzeitig wird es explosibler als es im flüssigen Zustande ist. Auch spontan, ohne wahrnehmbare Ursachen soll sich dasselbe manchmal zersetzen, und zwar kann die Zersetzung sehr allmälig, also ungefährlich oder plötzlich, unter heftiger Detonation erfolgen. Solche spontane Zersetzungen sollen aber nur bei nicht reinen Präparaten beobachtet worden sein, wirklich reine Präparate haben sich thatsächlich sehr gut aufbewahren lassen *(Bernhard Fischer)*. Es ist daher zweckmässig, das Nitroglycerin nicht in concentrirtem Zustande, sondern in kleinen Gefässen in alkoholischer oder in öliger Lösung (Mandelöl) 1 : 10 oder 1 : 100 im Dunkeln aufzubewahren.

Physiologische Wirkung. So wie alle Aether, so lässt sich auch das Glycerintrinitrat durch ätzende Alkalien verseifen; entsprechend seiner Zusammensetzung sollten hierbei Glycerin und salpetersaure Salze entstehen. Nach den Beobachtungen von *M. Hay* verläuft aber diese Reaction nicht in dieser normalen Weise, sondern es werden zwei Drittel der vorhandenen Salpetersäure zu salpetriger Säure reducirt und nur ein Dritttheil nicht reducirt als Salpetersäure abgespalten. Wichtig ist ferner, dass, wenn man eine wässerige Nitroglycerinlösung mit einer 0·2procentigen Natriumcarbonatlösung (also ungefähr dem Alkaligehalt des Blutes

entsprechend) bei 40° C. digerirt, schon nach 1 Minute die vorgenommene Prüfung die Spaltung des Nitroglycerin durch Auftreten von freier Säure erkennen lässt, auch ist nach 10 Minuten schon ein Fünftel des Nitroglycerins zersetzt.

Aus diesen in den Transactions of the Royal Society, 1883, mitgetheilten Versuchen folgert nun *M. Hay,* dass das Nitroglycerin wegen der bei seiner Zersetzung auftretenden Reduction der Salpetersäure zu salpetriger Säure, nicht als Nitrat, sondern als Nitrit, als salpetrigsaures Salz, im Organismus zur Wirkung gelangt. Es muss daher die physiologische Wirkung des Nitroglycerins in eine Reihe mit der der salpetrigsauren Alkalien und des Amylnitrits gestellt werden. Bei den gleichen Zuständen, wo Amylnitrit sich wirksam zeigte, wird auch das Nitroglycerin seine Wirkung entfalten. Dass das Nitroglycerin, welches gewöhnlich in der Dosis von 0·5 Mgrm. (0·0005) gegeben wird, um so viel wirksamer ist, als das Kaliumnitrit, kommt daher, weil das Nitroglycerin, nicht wie die Alkalinitrite, schon im Magen durch die freie Säure des Magens zerlegt wird, sondern in's Blut gelangt und hier „wahrscheinlich dort am reichlichsten zerlegt wird, wo Gewebszerfall stattfindet". Die in dieser Weise frei werdende salpetrige Säure gelangt demnach in statu nascenti zur Wirkung.

M. Hay digerirte 10 Ccm. frisches defibrinirtes Katzenblut mit einer 0·1procentigen Lösung von Nitroglycerin in Wasser gemischt 40 Minuten lang bei 40—50° C. Das Blut, welches hierbei eine chocoladebraune Färbung angenommen hatte, wurde hierauf in einen Dyalisator gebracht, welcher aussen von auf 40° C. erwärmtem Wasser umgeben war. Eine Stunde später konnte in der Aussenflüssigkeit salpetrige Säure, beziehungsweise salpetrigsaures Salz nachgewiesen werden, womit gezeigt war, dass das Nitroglycerin durch das Blut zersetzt wurde. Hingegen konnte in der Aussenflüssigkeit, selbst nach 24 Stunden lang fortgesetzter Dialyse, Nitroglycerin nur in Spuren nachgewiesen werden. Ueberdies ging im Verhältniss zu der bei diesem Versuche angewendeten Menge von Nitroglycerin nur sehr wenig salpetrige Säure in das Dialysat über, woraus *Hay* schliesst, dass 1. das Nitroglycerin durch das Blut zerlegt wird, 2. dass die hierbei frei werdende salpetrige Säure, indem sie zur Oxydation von Blutbestandtheilen, insbesondere des Hämoglobins, verbraucht wird, weiter zerfällt.

Auch *Binz* bestätigt, dass im Nitroglycerin, ebenso wie im Alkalinitrit und Amylnitrit, das wirksame Princip die salpetrige Säure ist. Noch vor der Veröffentlichung von *Matthew Hay* fand er, durch die Mittheilung einer seiner Schüler aufmerksam gemacht, dass Chilisalpeter, dem Futter beigemengt, selbst eine tödtliche Wirkung auf Rinder ausübe und dass auch in diesem Falle das Natriumnitrat zu Nitrit reducirt wird. Das salpetrigsaure Salz wirkt nun schon vom Magen aus ungemein rasch nervenlähmend,

noch ehe man im Blute irgend welche Veränderung bemerkt. Frösche lassen sich mit kleinen Mengen Natriumnitrit so einschläfern, dass sie von chloroformirten Fröschen nicht zu unterscheiden sind. Prüft man bei solchen Fröschen nach den regelmässigen Methoden das Nervensystem, so findet man, vom Gehirn beginnend bis zu den Ausläufern der motorischen Nerven die Nervensubstanz so verändert, dass sie auf den stärksten Reiz nicht mehr reagirt.

Die lähmende Wirkung der salpetrigen Säure erklärt *Binz* damit, dass von der frei werdenden salpetrigen Säure zunächst 3 Mol. zusammentreten, welche dann zu 1 Mol. Wasser, 1 Mol. Salpetersäure und 2 Mol. Stickoxyd zerfallen, nach der Gleichung:



$$3\,HNO_2 = H_2O + HNO_3 + 2\,NO.$$

Das Stickoxyd nun zieht begierig Sauerstoff an, um zu Untersalpetersäure zu werden, andererseits zerfällt die Untersalpetersäure in Berührung mit Wasser wieder zu Salpetersäure und salpetrige Säure, welche letztere dann wieder in gleicher Weise zerlegt wird. Bei diesen Processen findet aber Activirung von Sauerstoff statt, das heisst, es entsteht Sauerstoff im ozonisirten Zustand, welcher nach den Versuchen von *Binz* auf die Nervensubstanz lähmend wirkt. Demnach ist die nervenlähmende Wirkung der salpetrigen Säure in letzter Instanz auf den activen Sauerstoff zurückzuführen. Dass thatsächlich activer Sauerstoff zur Wirkung gelangt, wird durch das von *Hay* beobachtete Verhalten des Blutfarbstoffes ebenfalls erwiesen. Es rührt nämlich die chocoladebraune Färbung des Blutes von der Bildung einer Sauerstoffverbindung des Hämoglobins her, bei welcher dieses die grösste Menge Sauerstoff, die es aufzunehmen fähig ist, auch aufgenommen hat. Diese Verbindung bezeichnet *Binz* als HGO_3 (HG = Hämoglobin), sie bleibt beim Schütteln mit Luft unverändert, indem sie hierbei weder Sauerstoff aufnimmt, noch abgibt; solches Blut macht keine Verbrennung mehr und unterhält auch die interne Respiration nicht. Es verbrennt also das salpetrigsaure Alkali, beziehungsweise das Stickoxyd Blut in gleicher Weise, wie dies das chlorsaure Kali bewirkt.

Therapeutische Anwendung. *Green* fand die Wirkung des Nitroglycerins ganz ähnlich der des Amylnitrits, nur tritt sie nicht so rasch ein, hält jedoch dafür länger, 4—6, selbst 8 Stunden lang an. Vorzüglich wirkt es bei Angina pectoris, indem es die Blutgefässe constant erweitert hält und so die Rückstauung des Blutes nach dem Herzen — die wahrscheinliche Ursache jener Anfälle — beseitigt. Durch Herabsetzung der Gefässspannung kommt die Wirkung auch

bei Herzschwäche oder -Erweiterung zu Stande. In letzteren Fällen lässt sich auch die Digitalis vortheilhaft mit Nitroglycerin verbinden.

Lublinski betrachtet das Nitroglycerin als heroisches Mittel, welches er in den geeigneten Fällen erst dann verwendet, wenn das viel schwächer wirkende Natriumnitrit (s. pag. 118) nicht ausreicht. Er sah Erfolge: bei Angina pectoris, auch wenn dieselbe in Entartung des Herzens oder der Gefässe ihren Grund hat, bei weakened heart, wo es durch Herabsetzung der arteriellen Spannung die Arbeit des Herzens erleichtert, bei nervösem Herzklopfen, auch bei Herzklopfen, welches die Klappenfehler begleitet.

In einem Falle von Insufficienz der Aortenklappen nach acutem Gelenksrheumatismus mit ungemein beschleunigter Herzaction (Puls 94) waren Digitalis und Eisblase auf das Herz ohne jeden Erfolg. Erst nachdem Nitroglycerin gereicht wurde, ging der Puls auf 74 und Patient konnte wieder schlafen. Auch bei Asthma nervosum war der Erfolg in einigen Fällen unzweifelhaft; weniger wirksam fand er es bei Asthma emphysematicum, während *Korczinki* gerade bei diesem die nachhaltige Wirkung des Mittels rühmt. Bei der angiospastischen Form der Migräne ist dasselbe von gleich ausgezeichneter Wirkung, wie das Amylnitrit. *Lazarus* fand überdies das Nitroglycerin auch beim Asthma bronchiale, d. h. bei jener Form von Athemnoth, welche als Reflexwirkung von der Schleimhaut der Respirationsorgane ausgelöst wird, wirksam.

R. Bartholow will die erhöhte Pulsspannung, welche man bei gewissen Formen der Nephritis zu finden pflegt, sammt ihren Folgezuständen ebenfalls mittelst Nitroglycerin bekämpfen. Er gibt anfangs vierstündlich 1 Tropfen der 1procentigen alkoholischen Lösung und steigt allmälig mit der Gabe. Uebrigens soll es selbst bei Asthma uraemicum gegen den Anfall als solchen immerhin günstig wirken. In einem Falle von Morbus Brightii (26jähriger Patient) mit stark entwickeltem Hydrops trat bei Anwendung des Mittels starke Diurese ein und der Hydrops schwand. Auch nach *Rossbach* wirkt Nitroglycerin durch Herabsetzung des Blutdruckes auf die Zustände günstig, welche die Schrumpfniere begleiten, die Dyspnoe lässt nach, die Albuminurie schwindet, selbst die Retinitis wurde rückgängig.

Nach *v. Holst* beeinflusst das Mittel die Innervation des Herzens nur dann mit Sicherheit, wenn keine hochgradige Degeneration

des Herzfleisches oder der Gefässe vorhanden ist. In allen Fällen von Herzschwäche, in welchen der Herzmuskel und die Klappen gesund sind, tritt der Effect prompt ein. Man sollte daher das Nitroglycerin auch in anderen Krankheiten versuchen, wo unmittelbare Lebensgefahr durch Sinken der Herzkraft droht, wie z. B. beim Typhus und bei Pneumonie. Auch bei Nierenleiden wirkt dasselbe nur in Folge der Regulirung der Herzthätigkeit. In allen Fällen, in welchen hydropische Ansammlungen nach Anwendung des Nitroglycerins schwanden, lag zugleich Herzschwäche vor.

Bei Epilepsie war es unwirksam *(Lublinski)*, selbst schädlich *(Koronacki, Andrews)*; doch soll eine schwere Form von Tic douloureux bei einem 80jährigen Manne unter dessen Anwendung beseitigt worden sein *(Bramwell)*. Auch gegen Eclampsia parturient. wurde es mit der gleichen Motivirung wie das Amylnitrit (wegen der dilatirenden Wirkung auf die contrahirten Arteriolen) empfohlen.

Ein sehr ausgedehntes Wirkungsgebiet räumt *Trussewitsch* dem Mittel ein, indem er es zunächst bei allen Zuständen empfiehlt, die man als Angioneurosen auffassen kann — bei Anomalien des Gefässtonus, unregelmässiger Blutvertheilung, in denen die Wirksamkeit des Nitroglycerins überhaupt schon anerkannt ist. Jedoch auch bei den acuten Hyperämien der Lungen und Nieren, bei Apoplexien, bei Herzcongestionen klimakterischer Frauen und Hämorrhoidariern soll das Mittel dadurch wirken, dass es durch die Erweiterung anderer Gefässgebiete die afficirten entlastet, also gleichsam die Rolle eines Aderlasses übernimmt.

Im Vergleich mit dem Amylnitrit gebührt dem Nitroglycerin der Vorzug, weil dessen Wirksamkeit viel länger anhält als die des Amylnitrits, und weil es sicherer und verlässlicher wirkt, auch geschmacklos ist. Jedoch wirkt es, innerlich gegeben, ein wenig langsamer als die Amylnitritinhalationen. Die Wirkung des Nitroglycerins auf den Puls kann durch wiederholte Dosen auf fast unbegrenzte Zeit verlängert werden. *Leyden* ist der Ansicht, dass, wenn man eine Wirkung auf den einzelnen Anfall ausüben will, das Amylnitrit, weil es eine augenblickliche Wirkung ausübt, noch immer das Beste ist.

Als unangenehme Nebenwirkungen machen sich selbst bei geringeren medicamentösen Dosen starkes Klopfen im Kopf, lästiges Wärmegefühl im Gesicht, Ohrensausen geltend. Dieselben können durch kalte Umschläge auf den

Kopf dem Kranken erträglicher gemacht werden, sie werden übrigens von dem Patienten bei einer guten Wirkung des Mittels willig mit in den Kauf genommen.

Von verschiedenen Autoren wurden über die Wirksamkeit der Gaben sehr widersprechende Angaben gemacht. Die einen halten 1—2—3 Tropfen der 1procentigen alkoholischen Lösung für hinreichend wirksam, Andere wollen bis 200 Tropfen ohne üble Folgen genommen haben.

Solche Differenzen in der Wirkung könnten, wie *Lublinski* meint, nur durch die Ungleichartigkeit der Präparate bedingt sein. Jedoch ist es nicht wahrscheinlich, dass bei der technischen Darstellung des Präparates für pharmaceutische Zwecke geringwerthige Verbindungen (Glycerin-Mono- oder Dinitrat statt des Glycerintrinates) in den Handel kommen, *Langgaard* möchte eher annehmen, dass bei gewissen Personen die Spaltung des Nitroglycerins im Körper und die Reduction der Salpetersäure zur salpetrigen Säure (s. pag. 122) nicht mit derselben Intensität verläuft, wie bei anderen Individuen. Er räth daher, Individuen, die auf Nitroglycerin nicht reagiren, gleichzeitig kohlensaures Alkali zu geben, möglich, dass sich die Wirkung dann äussern wird.

Nach *Lublinski* scheinen schwächliche Individuen empfänglicher gegen die Wirkung des Mittels zu sein, und ist diese überhaupt bei nüchternem Magen viel ausgeprägter als nach der Mahlzeit. Es ist daher unter allen Umständen das Nitroglycerin vorsichtig in allmälig steigender Dosis zu reichen. Die rascheste Wirkung wird durch die subcutane Injection erzielt.

Dosirung. Innerlich: 0·1—0·5 Mgrm. (0·0001—0·0005) bis 1 Mgrm. (0·001) pro dosi, dabei ist es zweckmässig, mit der kleinsten Gabe 0·1 Mgrm. zu beginnen und nur allmälig bis zu 1 Mgrm. pro dosi zu steigen.

In einprocentiger alkoholischer Lösung zu 20 Tropfen mit 200 Grm. Wasser verdünnt, hiervon dreimal täglich 1 Esslöffel.

In 1procentiger öliger Lösung, 2—10 Tropfen auf Zucker.

v. Holst gibt bei Herzschwäche (s. oben) von einer einprocentigen alkoholischen Lösung im Anfang 3mal täglich 1 Tropfen; wenn die Dosis sich zu schwach erweist, kann man von Tropfen zu Tropfen bis zu einem Maximum von 6 Tropfen pro dosi steigen.

Trussewitsch beginnt mit einem $^1/_2$ Tropfen einer 1procentigen Lösung und steigt allmälig, bis der Patient das subjective Gefühl von Blutandrang, Pulsation im Kopfe hat. Durch Gewöhnung kann man bis 5—10 Tropfen pro dosi gelangen, die einfach auf die Zunge geträufelt werden.

Eine sehr zweckmässige Darreichung des Nitroglycerins ist die in Pastillen nach der Vorschrift von *Rossbach*. Man löst 0·1 Nitroglycerin in Aether und vermischt diese Lösung innig mit

200·0 eines Gemenges von 130 Th. Chocoladenpulver und 70 Th. Gummi arabicum pulver. Nach Abdunsten des Aethers wird die Masse mit Wasser zu einem Brei verrührt, aus welchem man 200 Pastillen, deren jede 0·0005 Nitroglycerin enthält, formt. Hiervon 1—2 Stück pro dosi.

Subcutan, 30 Tropfen der alkoholischen 1procentigen Lösung in 10 Grm. destillirtem Wasser gelöst, 0·3—0·5 Mgrm. pro dosi.

1. Nitroglycerini 1·0
Spirit. vini 100·0
D. S. Mit einem Tropfen dieser Lösung zu beginnen.
Bei Angina pectoris, Herzschwäche, Fettherz.
W. E. Green, Kingsburg.

2. Nitroglycerini 1·0
Spirit. rectif. 9·0
Aq. dest. 90·0
D. S. 3mal täglich 1 bis 6 Tropfen.
Bei Morbus Brightii mit Hydrops universalis.

3. Sol. alcohol. Nitroglycerini (1proc.) gutt. viginti
Aq. dest. 200·0
S. 3mal täglich 1 Esslöffel.
Bei Angina pectoris.
Lublinski.

4. Nitroglycerini 0·5
Spirit. Chloroform. 5·0
Tinct. capsic. 20·0
Aq. menth. pip. ad 50·0
D. S. Von 1 Tropfen aufsteigend zu nehmen. Ein Tropfen enthält 0·5 Mgrm. Nitroglycerin. *Murrell.*

Literatur: *W. E. Green*, Practitioner. Februar 1882, XXVIII. — *Matthew Hay*, Edinburg, Ueber die chemische Natur und physiologische Wirkung des Nitroglycerins. Practitioner. Juni 1883, XXX. — *C. Binz*, Ueber neue pharmakologische Präparate. Verhandl. d. II. Congr. f. innere Med. Wiesbaden 1883, pag. 326; Bericht des Krankenhauses Rudolfstiftung vom Jahre 1882. — *R. Bartholow*, Nitroglycerine etc. in The treatment of albuminuria. Boston med. and surg. Journ. 1884, 2. — *W. Lublinski*, Ueber die therapeutische Verwendung der Nitrite und des Nitroglycerins. Deutsche med. Wochenschrift. 1885. — *L. v. Holst*, Nitroglycerin bei Herz- und Nierenleiden. St. Petersburger med. Wochenschr. 1886, 33 und 34. — *Trussewitsch*, Anwendung und Regeln der Dosirung des Nitroglycerins. Ebenda. 1887, 1. — *Lazarus*, Zur Asthmatherapie. Berliner klin. Wochenschr. 1887, 7. — *William Murrell*, M. D., Die systematische Behandlung der Angina pectoris mit Nitroglycerin. Therap. Monatsh. 1890, pag. 532.

Lanolin, Wollfett.

Lanolinum purissimum.

Unter dem Namen Lanolin hat *Liebreich* das gereinigte Fett der Schafwolle wegen dessen Eigenthümlichkeit der Zusammensetzung als Cholesterinfett, d. h. als Fettsäureester des Cholesterins und des Isocholesterins und der hiervon abhängigen physikalischen Eigenschaften, als Salbengrundlage für die dermatologische Praxis, sowie für kosmetische Zwecke empfohlen.

Das rohe Wollfett, wie es sich schon beim Auskochen der Schafwolle in der Weise ausscheidet, dass es obenauf schwimmt und welches demnach durch Abschäumen gewonnen werden konnte, war schon im hohen Alterthum unter dem Namen οἴσυπος (Oesypus) als Einfettungsmaterial der Haut, sowie als Wundsalbe in hohem Ansehen *(Homer, Hesiod, Celsus, Plinius)*. Unter dem Namen Lana succida, Oesypus praeparatus, wurde das rohe Wollfett bis am Ende des 17. Jahrhunderts in den Pharmakopöen angeführt, erst im 18. Jahrhundert wurde es plötzlich obsolet.

Das Oesypus der Alten war eine fettölige Substanz von so üblem Geruche, dass wir im 19. Jahrhundert nur mit gelindem Schaudern an die Atmosphäre denken, welche die schlafende Griechin umgab, die ihre Haut mit diesem unentbehrlichen Toilettenrequisit ihrer Zeit geschmeidig machte.

Das rohe Wollfett, aus Fettsäureäthern des Cholesterins und Isocholesterins bestehend, ist mit färbenden und riechenden Stoffen verunreinigt, welche letzteren bis zu 30 Procent des Wollfettes freie Fettsäuren sind. Die Aufgabe des Reinigungsverfahrens bestand also darin, die Cholesterinfette von den anhängenden Fettsäuren zu befreien.

Diese Aufgabe war nun aus folgenden Gründen schwierig zu lösen: Es lassen sich die Cholesterinfette mit wässerigen Alkalien nicht verseifen,

sondern sie bilden mit denselben Emulsionen, welche mit den aus den Fettsäuren zugleich entstehenden Seifen eine Art von Milch bilden. Versucht man nun aus diesem Producte das Cholesterinfett durch Säuren abzuscheiden, so erhält man es stets wieder mit den verunreinigenden Fettsäuren gemengt. Erst durch die Centrifugirung gelingt es, die oben genannte Wollfettemulsion in zwei Schichten zu trennen, von denen die untere die verunreinigenden Fettsäuren in Form einer Seifenlösung, die obere dagegen die Cholesterinfette enthält.

Aus dem oben abfliessenden Rahm wird mit Chlorcalcium, welches durch Bildung von unlöslichen Kalkseifen den Emulsionszustand aufhebt, die Abscheidung des Lanolins erzielt. Das so erhaltene Rohproduct ist jedoch noch mit unlöslichen Kalkseifen verunreinigt, und erst durch mehrfaches Umschmelzen, Auswaschen, Centrifugiren gelingt es schliesslich, nach folgendem umständlichen Verfahren das chemisch reine, fast weisse und absolut geruchlose Lanolin darzustellen. Es wird das centrifugirte Wollfett mit einem geringen Procentgehalte Marmorkalk zusammengeschmolzen und die absolut von Wasser befreite Masse einer Extraction mit Aceton unterworfen. Aceton löst das Cholesterinfett auf, während es die Kalkseifen ungelöst zurücklässt. Nach dem Abdestilliren des Acetons bleibt das Wollfett im reinen Zustande zurück, dieses wird nun durch Einkneten von etwa 25 Procent Wasser mit Hilfe der Maschinen in *wasserhältiges Lanolin* übergeführt.

Das Wollfett im *reinen* Zustande — *Lanolin* — ist kein Fett im gebräuchlichen Sinne des Wortes. Man bezeichnet nämlich als Fette im Allgemeinen die *Fettsäureester des Glycerins*, d. h. Verbindungen des Glycerins mit den höheren Säuren der Fettsäure- und Oelsäurereihe. Es haben also die gewöhnlich als Fette bezeichneten Körper aus dem Thier- und Pflanzenreiche, das Glycerin als gemeinschaftliche Grundlage. Im weiteren Sinne rechnet man jedoch zu den Fetten auch noch andere im Thierkörper vorkommende Stoffe, welche nach ihrem Aussehen und ihren physiologischen Functionen mit den Glycerinfetten verwandt sind, jedoch als Basis nicht das Glycerin, sondern an dessen Stelle einen anderen hochmolecularen Alkohol enthalten. Körper dieser Art sind der *Wallrath*, das *Bienenwachs* und das hier zu besprechende *Wollfett*.

Im Wallrath finden wir den Cetylalkohol $C_{16}H_{33}.OH$ mit der Palmitinsäure zu einem Ester verbunden; im Bienenwachs ist es der Melissylalkohol $C_{30}H_{61}.OH$, welcher sich mit der Palmitinsäure und Cerotinsäure vereinigt, und im Wollfett ist die Stelle des Glycerins durch das Cholesterin und Isocholesterin, beide einatomige Alkohole von der Zusammensetzung $C_{26}H_{43}.OH$, vertreten, welche mit der Oelsäure, Stearinsäure und Palmitinsäure zu den entsprechenden Cholesterylestern verbunden, eben das Wollfett darstellen.

Das *reine Lanolin* als Fettsäureester des Cholesterins und Isocholesterins unterscheidet sich von den gewöhnlichen Fetten (Fettsäureester des Glycerins) in erster Linie dadurch, dass es sich

durch Einwirkung wässeriger Alkalien nur schwer verseifen lässt. Erst durch Erhitzen des Lanolins mit alkoholischer Kalilauge gelingt die Verseifung, d. h. die Zerlegung desselben in seine obengenannten Componenten. Auf diese von den eigentlichen Fetten abweichende Eigenschaft des Lanolins ist es zurückzuführen, dass es auch an der Luft nicht wie die übrigen Fette zersetzt, also nicht ranzig wird.

Das wasserhältige Lanolin bildet eine weisse, fast geruchlose Masse von neutraler Reaction, welche am Wasserbade bei etwa 40° C. schmilzt, wobei es sich in eine wässerige Schicht und in eine auf dieser schwimmende, aus wasserfreiem Lanolin bestehende ölige Schicht scheidet. Im Wasser ist das Lanolin unlöslich; hingegen ist es beim Zusammenkneten mit Wasser im Stande, mehr als sein gleiches Gewicht, circa 105 Procent Wasser aufzunehmen, ohne seine salbenartige Consistenz zu verlieren.

Das Lanolin ist in Alkohol schwer und nur zum Theil löslich; in Aether, Benzin, Aceton löst es sich leicht. Es wird bei gewöhnlicher Temperatur weder durch Säuren, noch durch wässerige Alkalien angegriffen.

Die für das Lanolin charakteristischen Reactionen gründen sich auf die Anwesenheit der Cholesterine darin. 1. Löst man etwa 0·1 Grm. Lanolin in 3—4 Ccm. Essigsäureanhydrid (nicht zu verwechseln mit wasserfreier Essigsäure oder Eisessig) auf, und lässt in diese Lösung tropfenweise concentrirte Schwefelsäure einfliessen, so entsteht eine rosarothe Färbung, welche bald in grün oder blau übergeht. Kein Glycerinfett zeigt diese Erscheinung (*Liebermann's* Cholestolreaction). 2. Löst man 0·1 Grm. vorher durch Schmelzen von Wasser befreites Lanolin in 5 Ccm. Chloroform und schichtet diese Lösung in einem Reagenscylinder vorsichtig über ein gleiches Volumen concentrirter Schwefelsäure, so entsteht an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten eine feurig braunrothe Zone, die an die Farbe des Broms erinnert und nach 24 Stunden die höchste Farbenintensität erreicht hat. Das zunächst über der Berührungsschicht stehende Chloroform zeigt einen violetten Schimmer, die oberen Partien sind farblos (*Salkowski, Vulpius*).

Prüfung des Lanolins auf Reinheit: 1. Bestimmung des Wassergehaltes; 10 Grm. Lanolin bei 100° C. bis zum constanten Gewicht getrocknet, dürfen höchstens einen Gewichtsverlust von 3 Grm. erfahren. 2. Fehlen von Ammoniakverbindungen; 2—3 Grm. Lanolin in einer Proberöhre mit 10 Ccm. einer 30procentigen Natronlauge erwärmt, dürfen keine alkalisch reagirenden Dämpfe entwickeln. 3. Verunreinigung mit Seifen und Salzen. Erwärmt man 10 Grm. Lanolin mit 50 Grm. destillirtem Wasser auf dem Wasserbade, so muss sich das Fett als klare ölige Schicht von einer unteren wässerigen Schicht abscheiden. Eine schaumige trübbleibende Masse deutet auf ein durch Seifen und Salze verunreinigtes Lanolin. 4. Auf das Vorhandensein von freier Säure und freiem Alkali prüft man die von der

öligeren Schicht durch Filtration getrennte wässerige Schicht; in diese eingetauchtes blaues und rothes Lackmuspapier darf keine Farbenveränderung erleiden. 5. Die Gegenwart einer grösseren Menge löslicher Salze, Glycerin, verräth sich beim Verdampfen der sub 4 erwähnten wässerigen Lösung. Diese darf beim Verdampfen in einem tarirten Schälchen höchstens $^1/_{10}$ Procent Rückstand hinterlassen. 6. Zum Nachweis von freien Fettsäuren (die nicht selten vorhanden sind) werden 2 Grm. Lanolin in 20 Ccm. säurefreien Benzins gelöst; nach Zusatz von 5 Tropfen Phenolphthaleïnlösung und 0·5 Ccm. einer alkoholischen $^1/_{10}$-Normalkalilösung muss die Flüssigkeit dauernd roth gefärbt erscheinen. 7. Wird Lanolin längere Zeit unter Wasser geknetet, so muss es etwa 100 Procent Wasser aufnehmen, ohne seifig glatt zu werden; seifenhältige Präparate gleiten vom Spatel oder Pistill ab. 8. Beim Veraschen darf das Lanolin nicht mehr als $^1/_{10}$ Procent Asche hinterlassen.

Physiologische Eigenschaften. Es gelang *Liebreich*, die Cholesterinfette in allen von ihm untersuchten Keratingeweben nachzuweisen. Sowohl menschliche Haut und Haare, als Hornspäne, Federn, Stacheln u. s. w. geben mit Chloroform extrahirt, an dieses Cholesterinfette ab, welche nach dem Verdunsten des Lösungsmittels im Rückstande mittelst der *Liebermann*'schen Cholestolreaction nachgewiesen werden können. *Liebreich* wies ferner nach, dass die Cholesterinfette nicht etwa durch die Talg- oder Bürzeldrüsen gebildet werden, sondern in den epidermoidalen Zellen selbst. Namentlich auch das Stratum granulosum der Haut ist reich an Cholesterinfett. Es zeigte sich weiter, dass diese Cholesterinfette eine bisher bei keinem Fette beobachtete Verwandtschaft zu den Hornhautgebilden besitzen und dass sie daher wie kein anderes Fett von der Haut aufgenommen werden.

Bezüglich des Verhaltens des Lanolin gegen Mikroorganismen fand *A. Gottstein* in Uebereinstimmung mit *C. Fränkel*, dass aus Proben, welche der Mitte des Lanolins entnommen wurden, weder aërobe noch anaërobe Colonien auf Nährgelatine sich entwickeln. Weitere Versuche ergaben, dass das Lanolin nicht nur selbst nicht inficirbar ist, sondern dass es fähig ist, als Deckschicht gegen Infectionen zu dienen; beides im Gegensatz zum Glycerinfett. Er gelangt zum Schlusse, dass die normale Oberhaut mit einer Substanz, dem Lanolin, bedeckt und imprägnirt ist, welche sowohl selbst für Bacterien unzerlegbar ist, als auch von ihnen nicht durchsetzt wird, und dass zweitens, wenn wir die erkrankte Haut mit dieser Substanz bedecken, wir sie schon hierdurch gegen das Eindringen von Zersetzungserregern abschliessen.

Ein weiterer Unterschied zwischen Glycerin- und Cholesterinfette ergab sich, indem *J. Munk* zeigte, dass die Resorption des Lanolins vom Darm aus gleich Null ist. Als Ursache der

Erscheinung nimmt *Munk* den hohen Schmelzpunkt des Lanolins, welches erst zwischen 55 und 56° C. flüssig wird, an, indem Fette, die über 52° C. schmelzen, sich der Resorption im Darme vollständig entziehen. Diese Thatsache schliesst zugleich jede Vermuthung aus, als ob das in den Hautgebilden vorkommende Lanolin, als vom Darm resorbirt, in der Haut abgelagert werden könnte, sie stützt vielmehr die Annahme von *Liebreich*, dass das Lanolin, dort wo es sich findet, auch gebildet werden muss. Gegenüber *Buzzi* und *Santi,* die das Vorkommen des Lanolins in der menschlichen Haut nicht bestätigen konnten, sei erwähnt, dass es *Liebreich* durch die Entdeckung, dass der Propylalkohol aus den Cholesterinäthern das Cholesterin herausnimmt, und die hochschmelzenden Producte, welche ihrer physikalischen Eigenschaften wegen als Wachs bezeichnet werden müssen, zurücklässt, erst in jüngster Zeit gelang, aus Vernix caseosa grössere Quantitäten Lanolinwachs darzustellen, so dass also das Vorkommen des Lanolins beim Menschen nunmehr im positiven Sinne entschieden ist. Ueberdies hat *Liebreich* mittels der eben erwähnten Propylalkoholmethode aus einer grossen Menge Nägelabschnitte das Wachs dargestellt, womit nun auch die intraepidermoidale Bildung des Cholesterinfettes endgiltig bestätigt wurde.

Aus der obigen Darstellung erhellt, dass dem Lanolin eine grosse Anzahl von Eigenschaften zukommt, welche dasselbe als Salbengrundlage besonders empfehlen. Diese sind, dass es gänzlich indifferent ist, nicht ranzig wird, und daher auf die Haut in reinem Zustande nicht reizend wirkt, dass es eine grosse Menge Wasser aufzunehmen vermag, sich mit Arzneistoffen jeder Art mischen lässt, und dass die Haut für dasselbe eine grössere Inbibitionsfähigkeit zeigt, als für irgend ein anderes Fett. Nur seine Consistenz ist für die Darstellung der Salben wenig geeignet, so dass man genöthigt ist, etwas Vaseline, Ung. Paraffini, Glycerin, Ol. olivar. dem Vaselin zuzusetzen, damit es besser verrieben werden könne.

Von den beiden in den Handel kommenden Lanolinsorten: „Lanolinum anhydricum“ und „Lanolin“ ist das Lanolinum anhydricum zur Incorporirung von Wasser am meisten geeignet; schon deswegen, weil es ausser Wasser bis zur Grenze seiner Aufnahmsfähigkeit auch saure und salzhältige Flüssigkeiten, auch zersetzliche wie unzersetz-

liche Medicamente gleich constant zu binden vermag, was vom wasserhältigen Lanolin nicht gilt.

1. Namentlich die Eigenschaft des Lanolins, wässerige Flüssigkeiten in erheblicher Menge zu binden, regte *Unna* zur Verwerthung des Lanolins als Kühlsalben. d. h. viel Wasser enthaltende Salben an. Durch die beständige Verdunstung des Wassers entziehen solche Salben der Haut, auf welche sie gestrichen sind, Wärme und erregen so das Gefühl der Kühle auf der Haut. Die Kühlsalben sind namentlich bei acut entzündlichen Hautleiden sehr willkommen. *Jessner* empfiehlt als Zusatz zu Kühlsalben bei intacter Epidermis 1—2 Procent Menthol, wodurch die subjectiven Beschwerden der Kranken noch mehr gelindert werden. Das Lanolin ermöglicht aber auch noch die Darstellung von mehr Wasser als die Kühlsalben enthaltenden Salben, der Rahmsalben. Benimmt man dem Lanolin durch Mischung mit weniger zähen Fetten oder mit fettem Oel seine eigenthümliche Consistenz, so lässt es das Wasser in genügender Menge verdunsten, um in der Weise kühlend zu wirken, wie dies Mischungen von Wachs, Oel und Wasser (z. B. das Ceratum saturni) schon von jeher thaten. Als bestes Verhältniss von Lanolin : Glycerinfette : Wasser gibt *Unna* für die Kühlblasen 10 : 20 : 30, für die Rahmsalben 10 : 20 : 60 an.

Auch bietet die Incorporation von Wasser noch Gelegenheit, eine Reihe wasserlöslicher Salze und die beiden basischen Flüssigkeiten Kalkwasser und basisches Bleiacetat in Form der Kühlsalben zu verordnen.

Sowohl die Kühlsalben, noch mehr aber die Rahmsalben unterscheiden sich von den eigentlich haltbaren Lanolin- und Vaselinsalben. Sie sollen daher nur für den augenblicklichen Bedarf angefertigt und rasch verbraucht werden.

2. Die grössere Zähigkeit und Klebkraft des Lanolins macht dasselbe besonders brauchbar zum Ersatz der kleinen Mengen Vaseline, die zum Verstreichen einiger Medicamente nothwendig waren. Dadurch wird die Klebkraft aller Pflastermulle und einiger insbesondere bedeutend erhöht,

und überhaupt die Herstellung von Pflastermulle mit sehr zersetzlichen Medicamenten (Pyrogallol und Argentum nitricum) ermöglicht.

3. Die Indifferenz des Lanolins gegen Säuren und Salze macht dasselbe zu einem Vehikel für Säuren und Salze, deren intensive Einwirkung auf die Haut mit den bisherigen Applicationsmethoden nicht erreicht werden konnte.

Unna wendet eine starke Lanolin-Essigsalbe (s. Recepte) bei Stauungsjucken des Unterschenkels, bei Urticaria, Lichen urticans und anderen mit Stauung verbundenen Dermatosen, eine Lanolin-essigsaure Thonerdesalbe bei Geschwüren, Ekzemen, artificiellen Dermatitiden an. Er empfiehlt eine Salbe von saurem schwefligsaurem Kalk (Calcium bisulfurosum) wegen der Fähigkeit des Lanolins, die freie schwefelige Säure gebunden zu halten, und wegen der reducirenden Wirkung dieser Säure als Corrigens bei der Anwendung starker und reducirender Mittel (Chrysarobin, Pyrogallol), deren Wirkung durch Ansäuerung gemildert wird. Das gegen den schwarzen Punkt der Comedonen („Punctation" des Gesichts) von *Unna* empfohlene Wasserstoffsuperoxyd findet ebenfalls eine passende Anwendung in Form einer Lanolinsalbe. Für die Verwendung des Chlorcalciums bei der Behandlung der pruriginösen Ekzeme, der Ichthyosis und der Akne in Salbenform hat sich das Lanolin ebenfalls als Vehikel bewährt.

Setzt man dem Lanolin, um dessen Zähigkeit zu verringern, Fette zu, so geht eine der Eigenschaften desselben, die, nicht ranzig zu werden, verloren. Die von *Jaffé* und *Darmstädter* angegebene fettfreie Lanolincrême, Lanolini (wasserhältig) 65·0, Paraffin. liquid. 30·0, Ceresin 5·0, dient etwas parfümirt als Erfrischungsmittel für die Gesichtshaut und als Salbengrundlage für Salben, die, wie z. B. bei parasitären Hautkrankheiten, eingerieben werden sollen. Sollen Arzneikörper aus der Salbe resorbirt werden, dann sind starre Lanolinsalben zu verwenden.

Als bestes Unguentum Lanolini, in welchem die Grundeigenschaften des Lanolins in jeder Richtung zur Geltung kommen, und welches keinem Verderben unterliegt, empfiehlt *Paschkis Lanolin. anhydric. 65·0, Paraffin. liq. 30·0, Ceresini 5·0, Aq. dest. 30·0.* Auch bei Erosionen am Mastdarm, bei Hämorrhoidalleiden haben sich Injectionen von Lanolincrême bewährt. *Liebreich* empfiehlt hierfür Zinntuben, welche reine Lanolincrême enthalten.

die mit einer kleinen Hartgummiverschraubung versehen sind; an dieser befindet sich ein Gummischlauch mit dem Lumen von 5 Ccm. und 8 Cm. Länge. Setzt man, bevor die Einspritzung geschieht, die Tube eine Minute lang in heisses Wasser, dann gelingt die Einspritzung in den Darm sehr leicht durch den Druck auf die Tube.

Als Cosmeticum findet das Lanolin bei allen jenen krankhaften Zuständen der Haut Anwendung, welche sich auf mangelnde Einfettung derselben zurückführen lassen, wie Sprödigkeit, Rauhigkeit, Verdickung, Schuppenbildung, ferner auch als Basis für Schminkpulver.

Andere Formeln für Lanolincrême sind: *a) Lanolin. 12·0, Vaselin. 4·0, Ol. rosar. gtt. I, M. f. ung. b) Lanolin. 10·0, Paraffin. liquid. 2·5, Vanillin 0·01, M. f. ung. c) Lanolin. 20·0, Vaselin. 10·0, Tinct. Benzoes 1·0, M. f. ung.*

Eine neutrale Lanolinseife erhält man durch Vermischen einer neutralen centrifugirten Seife mit Lanolin.

Lanolinmilch wird mit Hilfe geringer Mengen von Seife und kohlensauren Alkalien oder Borax in folgender Weise bereitet:

Rp. Lanolini 5·0
Aq. dest. tere cum 10·0
leni calore calefactis adde terendo
Sapon. centrif. neutr. 0·25
in Aq. destill. 10·0 soluti dein
sensim adde
Aq. dest. ad 100·0
(Boracis 1·0 in paux. Aq. sol. vel
Tinct. Benzoes 1·0)
Cola.

Kühlsalben nach *Unna:*

1. Lanolin. anhydric. 5·0
Ung. Zinc. benzoat. 10·0
Aq. rosarum 15·0
(statt letzterem nach Bedarf Aq. Calcis oder Liq. plumb. subacetic.)

2. Lanolin. anhydric. 5·0
Ung. Zinc. benzoat. 10·0
Sol. Ichthyoli 3·0 : 13·5
od. Sol. Resorcin. 0·3 : 14·5

Rahmsalben nach *Unna:*

1. Lanolin. anhydric. 5·0
Ung. Zinc. benzoat. 10·0
Aq. rosar. 30·0

2. Aceti od. Liqu. alumin. acetic. oder Sol. calcii bisulfurosi oder Sol. hydrogenii peroxydati 40·0
Ung. simpl. 20·0
Lanolini 10·0
Camphorae 0·5—1·0

Literatur: *A. Gottstein*, Das Verhalten des Lanolins gegen Mikroorganismen. Berliner klin. Wochenschr. 1887, 48. — *Imm. Munk*, Ist das Lanolin vom Darm resorbirbar? Therap. Monatsh. 1888, pag. 106. — *Buzzi*, Keratohyalin und Eleidin. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1888, Nr. 1 und 4. — *Santi*, Enthält das menschliche Hautfett Lanolin? Monatsh. f. prakt. Dermat. 1889, Nr. 4. — *P. G. Unna*, Zur Kenntniss des Lanolins. Therap. Monatsh. 1890, pag. 79, 173, 387. — *Dr. Paschkis*, Ueber einige Anwendungsweisen des Lanolins. Wiener med. Wochenschr. 1890, Nr. 28 und 28. Idem, Ueber Anwendungsweisen des Lanolins. Centralbl. f. d. ges. Therap. 1890, Nr. 1. — *Liebreich*, Lanolin zur reizmildernden Mastdarminjection. Therap. Monatsh. 1894, pag. 45. — *O. Liebreich*, Ueber die biologische Bedeutung der Vernix caseosa. Vortrag in der Gesellschaft der Charité-Aerzte in Berlin. Sitzung vom 28. Juni 1894. Allg. med. Centralztg. 1894, 56.

Adeps lanae, der norddeutschen Wollkämmerei in Bremen.

Das von der norddeutschen Wollkämmerei in Bremen unter dem Namen Adeps lanae in den Handel gebrachte Präparat ist zwar ebenfalls aus Wollfett dargestellt und besteht im Wesentlichen aus Fettsäureestern des Cholesterins und Isocholesterins, jedoch ist es nicht soweit gereinigt, als das Lanolin, ist auch weit zersetzlicher als dieses und darf keineswegs für identisch mit diesem angesehen werden.

Es stellt ein hellgelbes, durchscheinendes, geschmeidiges, neutrales Fett dar, welches keineswegs der widerlichen Geruch des Oesypus besitzt. Es schmilzt bei 36° C., was dem Lanolin gegenüber, welches erst bei 41·8° C. schmilzt, einen Vorzug bedeutet.

Nach *Liebreich* ist das Adeps lanae chlorhältig, säurehältig und enthält fette Stoffe, die sich beim Erwärmen unter Bräunung zersetzen. Dagegen betonen die Vertheidiger des Adeps lanae, dass dieses nahezu säurefrei ist, indem der Gehalt an Fettsäuren nicht ganz einem Säuregrad entspricht, auch enthalte es weder Seifen, noch Glycerin, noch ammoniakalische oder schweflige Substanzen. Hingegen soll es im Vergleich mit dem *Liebreich*'schen Lanolin einen erheblichen Vortheil dadurch bieten, dass es über 30 Procent Wasser aufzunehmen vermag, ohne seine salbenartige Consistenz zu verlieren. *A. Sack* und *Tänzer* empfehlen daher das Adeps lanae in allen Fällen, in denen eben das Lanolin angewendet wird. Als Kühlsalben bei juckenden Dermatonosen, bei trockener Haut, als Vehikel verschiedener medicamentöser Stoffe, als Cosmeticum etc.

Bezüglich der Bereitung der Adeps lanae — Salben von passender Consistenz ist zu bemerken, dass Adeps lanae nur in den seltensten Fällen ohne Glycerinfette und Paraffine auf die Haut gebracht werden darf, da seine Klebrigkeit nur als Missstand empfunden würde. Doch gelingt es schon bei Zusatz von nur 5—10 Procent Oleum olivarum, eine geschmeidige Salbengrundlage herzustellen. Nimmt man dagegen anstatt Oel etwas Adeps suillus oder Adeps benz., so vermische man es mit Adeps lanae im Verhältniss von 20—50 Procent.

Eine Mischung von Adeps lanae mit gleichen Theilen Ol. lini ist fähig 1000 Theile Wasser anzunehmen und damit eine schöne gelbweisse Crême zu bilden.

S. Rothmann versuchte, um die Wirkung des Lanolin und Adeps lanae miteinander vergleichen zu können, beide in Form von Salben derselben Composition (7 Theile der betreffenden Cholesterinfette mit 3 Theilen Aq. destill.), welche leicht einzureiben waren, bei Eczem. Dabei ergab sich, dass Adeps lanae auf die Haut reizend einwirkt und die Heilung verzögert. Als Grund dieses Verhaltens fand *Rothmann* in Einklang mit *Liebreich* den Chlorgehalt des Adeps lanae; es ist nämlich das Chlor im Adeps lanae nicht in Form von Chloriden, sondern als substituirtes Chlor enthalten, welches sich aus der organischen Verbindung im Contact mit der Wundfläche abspaltet.

Literatur: *Arnold Sack*, Ueber die therapeutische Verwerthung des Adeps lanae der norddeutschen Wollkämmerei in Bremen. Monatschr. f. prakt. Dermat. 1893. — *Tänzer*, Ueber Adeps lanae. Ibidem, Bd. XVII, Nr. 11. — *S. Rothmann*, Vergleichende Untersuchungen über die therapeutische Anwendung von Lanolin und Adeps lanae. Berliner klin. Wochenschr. 1894, Nr. 11. — Idem, Ueber die irritativen Eigenschaften des Adeps lanae. Allg. med. Centralztg. 1894, 68.

Oesypus, rohes Wollfett.

Der Vollständigkeit halber sei hier berichtet, dass durch die Erfolge des Lanolins auch die Wiederaufnahme des rohen Wollfettes in die Praxis angeregt wurde. So zeigt der Mensch auf allen Gebieten culturellen Strebens die gleichen Eigenthümlichkeiten; der alte Kram findet immer wieder seine Lobredner und Anhänger.

Der Oesypus stellt eine schmierige schwärzliche, höchst unangenehm riechende Substanz von variabler Zusammensetzung dar. Der Geruch lässt sich durch Vanillin (0·1 : 100·0) verdecken, er verschwindet auch, wenn Oesypus längere Zeit an der Luft steht.

Nach *Ihle* und *Tänzer* gibt Oesypus mit Oleum olivarum eine sehr angenehme Paste, wird leichter als andere Salbenconstituentien von der Haut ertragen und wirkt besonders bei pustulösen und nässenden Hauterkrankungen günstig. *C. Berliner* empfiehlt folgende Zink-Oesypuspaste: *Zinc. oxyd., Amyl. pur. aa. 3·0, Oesyp. Ol. olivar. aa. 4·0.* Sie soll kühlend, juckstillend und austrocknend wirken, und wäre bei Ekzemen in acutem und chronischem Stadium, bei Akne, Furunkel angezeigt; mit 20 Procent Resorcin vermischt diente sie als Schälpaste bei Acne vulgaris und rosacea. Sie ist contraindicirt bei chronischen Infiltraten der Haut und bei Hyperkeratosen.

Auch *Rosenthal* rühmt die mit Oesypus als Grundlage bereiteten Salben, besonders bei borkigem Ekzem der Kinder und bei nicht parasitärer Sycosis.

Casper warnt vor der Anwendung des Oesypus, der ein ganz inconstantes Gemisch unreiner Stoffe sei und viele Mikroorganismen, sowie Fettsäuren, deren Wirkung auf die Haut unberechenbar sei, enthalte.

Literatur: *Tänzer,* Ueber Oesypus. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. XIII. — *Ihle,* Weitere Erfahrungen mit Oesypus. Ibidem. 10. Heft. — *C. Berliner,* Erfahrungen mit einer Zink-Oesypuspaste. Ibidem. — *C. Rosenthal,* Ueber Oesypus. Vortrag in der Berliner dermatol. Gesellschaft. Deutsche Med.-Ztg. 1894, pag. 671. — *Casper,* Ibidem.

Thilanin, braunes geschwefeltes Lanolin, geschmeidiges Thilanin.

Wird Lanolin mit Schwefel auf 230° C. erhitzt und das so erhaltene Gemenge mit Wasser verrieben, so erhält man eine braune salbenartige Masse, mit etwa 3 Procent Schwefelgehalt.

Bei der Empfehlung dieses Präparates von keineswegs constanter Zusammensetzung erinnert *Saalfeld* an den Schwefelbalsam, Oleum linum sulfuratum, der älteren Pharmakopoen. Diesem ähnlich soll das geschwefelte Lanolin energischer wie die gebräuchlichen indifferenten Salben wirken und namentlich als Ersatz des Ung. Hebrae, des Borvaselins oder Borlanolins dienen. Das ursprünglich (1891) von *Saalfeld* empfohlene Präparat, braunes geschwefeltes Lanolin, war wegen seiner zähen Consistenz ohne Zusatz anderer Fette zur Anwendung auf der behaarten Kopfhaut nicht geeignet. Erst im Jahre 1893 gelang es der Lanolinfabrik von Benno Jaffé & Darmstädter, ein sogenanntes geschmeidiges Thilanin darzustellen, dessen Consistenz allen Anforderungen an

eine weiche Salbe oder Paste genügt, und dessen Geruch zugleich weniger an Schwefel erinnert als der des älteren Präparates.

Das geschmeidige Thilanin bewährte sich bei nässendem und crustösem Ekzem des Kopfes, Gesichtes, respective Halses bei Kindern, bei Impetigo contagiosa gegen den Juckreiz, bei den durch Prurigo und Scabies bedingten Kratzekzemen, bei mehreren Fällen artificieller Dermatitis in Folge stark reizender Mittel. Ebenso bei Sycosis vulgaris und bei Ichthyosis. Bei dieser letzteren Affection wirkte es rascher als die anderen sonst gebräuchlichen Palliativmittel.

Literatur: *E. Saalfeld,* Ueber Thilanin (braunes geschwefeltes Lanolin). Therap. Monatsh. 1891, pag. 575. — Idem, Ueber geschmeidiges Thilanin. Therap. Monatsh. 1893, pag. 25.



Formanilid, $C_6H_5NH(HCO)$, Phenylformamid.

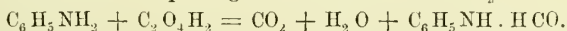
Das dem Acetanilid (Antifebrin) analog zusammengesetzte Formanilid unterscheidet sich von jenem nur dadurch, dass ein Atom Wasserstoff der NH_2-Gruppe statt durch den Rest der Essigsäure, im Formanilid durch den Rest der Ameisensäure (Formyl) ersetzt ist. Bei ihren Versuchen über Acetanilid prüften *Cahn* und *Hepp* auch das physiologische Verhalten des Formanilids und fanden dasselbe als Fiebermittel nicht verwerthbar. Erst in neuerer Zeit wurde es als Analgeticum empfohlen, doch kommen auch bei dieser Anwendungsform unangenehme Nebenwirkungen zur Geltung, so dass bisnun das Mittel nur mit grosser Vorsicht versucht werden darf.

Man erhält das Formanilid durch Digeriren von Ameisensäureester mit Anilin; dabei wird gleichzeitig Aethylalkohol abgespaltet:



$$HCO.OC_2H_5 + C_6H_5.NH_2 = C_2H_5.OH + C_6H_5NH.HCO$$

oder durch Erhitzen von 1 Aequivalent Anilin mit 2 Aequivalenten wasserfreier Oxalsäure unter Abspaltung von Kohlensäure und H_2O



$$C_6H_5NH_2 + C_2O_4H_2 = CO_2 + H_2O + C_6H_5NH.HCO.$$

Das Formanilid bildet lange, farblose, prismatische Krystalle, welche bei 46° C. schmelzen, sich im Wasser ziemlich leicht, noch leichter in Alkohol lösen. Mit verdünnten Säuren zerfällt es in Ameisensäure und Anilin.

Die physiologischen und toxischen Wirkungen des Formanilids zeigen entsprechend der Constitution desselben eine grosse Aehnlichkeit mit denen des Acetanilids. Nach den im pharmakologischen Institut zu Budapest ausgeführten Untersuchungen ist die Wirkung des Formanilids auf das Blut eine dem Antifebrin ähnliche; bei der bedeutenden Verdünnung, in welcher es therapeutisch zur Anwendung gelangt, ist an eine destruirende Wirkung des Formanilids auf die Blutkörperchen jedoch nicht zu denken. Eine mit physiologischer Kochsalzlösung bereitete 2procentige Lösung des Formanilids hebt die elektrische Reizbarkeit der Nerven und Muskeln auf, wobei in den Muskeln zunächst die motorischen Nervenendigungen gelähmt werden, später auch die Contractilität der Muskelfasern auf directe Reizung aufhört.

Beim Kaninchen wirken kleine Dosen (0·05—0·10) excitirend auf das Athmungscentrum, grössere (0·2) deprimirend, während rasch tödtende grosse Dosen (0·30—0·45) einen starken Reizzustand des Centrums und bald die Erschöpfung und die Asphyxie auslösen. Der Blutdruck wird durch das Formanilid kaum beeinflusst, selbst bei grossen, meist letalen Dosen sinkt er nur ganz unbedeutend. Toxische Dosen reizen demnach das vasomotorische Centrum, während es letale Dosen, dem Antifebrin ähnlich, lähmen. Auf das Grosshirn scheint es keine nachweisbare Wirkung auszuüben, jedoch so wie das Antifebrin und Coffein, die sensitiven Elemente des Rückenmarkes herabzustimmen. Die Reflexerregbarkeit nimmt während des Experimentes ab. Mittelstarke, noch mehr grosse Dosen vermögen die Temperatur des Thieres selbst um 3 Grad herabzusetzen. Das Eintreten der Cyanose erfolgt, wie dies *Á. Bókai* auch für das Acetanilid annimmt, einerseits durch Lähmung der motorischen Nervenendigungen der Athmungsmuskeln, andererseits aus der Wirkung des Formanilids auf das Centrum der Athmung; endlich dürfte dazu auch der Krampf der Hautgefässe beitragen. Methämoglobin liess sich bei Hunden und Kaninchen nicht nachweisen.

Nach den Thierversuchen von *W. Meisels* erregt das Formanilid auf der Zunge Anämie und Anästhesie; im Darm erzeugt es Anämie und bewirkt Ruhigstellung des betreffenden Darmstückes; in der Blase ruft es Parese derselben hervor.

Anwendung. Therapeutisch gelangt nur die analgetische Wirkung des Mittels zur Anwendung. Als Antipyreticum neuerdings wieder von *F. Tauszk* versucht, bewirkte es in den meisten Fällen Cyanose. Als Analgeticum wurde es von *J. Preisach* als 50procentige Einblasung (mit Amylum tritici) bei Perichondritis arytaenoidea et epiglottica, sowie bei katarrhalischer Entzündung der Epiglottis versucht; es trat totale Schlinganalgesie ein, die selten nur 2—3 Stunden, zumeist 8—16 Stunden anhielt. In 30—50procentiger alkoholischer Lösung war es zum Zwecke der laryngoskopischen Untersuchung bei hyperästhetischem Rachen brauchbar. In 2procentiger wässeriger Lösung wirkte es als Gargarisma bei Tonsillitis follicularis parenchymatosa, bei acuten und chronischen Formen der Pharyngitis. Auch *Meisels* verwendet das Formanilid in 1—3procentigen Lösungen als Gargarisma, und zu Pinselungen im Munde; ferner zu Injectionen in die Urethra und zur subcutanen Injection vor Incisionen bei

Phlegmonen. *Á. Bókai* hebt die blutstillende Wirkung des Formanilids als Pulver oder in Lösung hervor.

F. v. Winckel versuchte das Formanilid innerlich 0·25 pro dosi, 0·5 pro die bei Schmerzen zur Zeit der Menses und bei Migraine, ferner bei Wehenschmerzen der Kreissenden. Der Heilerfolg war in allen Fällen ein geringer oder blieb ganz aus. In zwei Fällen traten Vergiftungserscheinungen auf. Dieselben bestanden einmal in leichter Cyanose der Lippen und Nägel, im anderen Falle jedoch in schwerer Ohnmacht, der sich auch wochenlang dauernder Ikterus anschloss.

Als unangenehme Nebenwirkungen beobachtete *Preisach* in einem Falle einige Secunden anhaltendes Herzklopfen und Oppressionsgefühl; in einem anderen Falle trat nach Anwendung einer 2procentigen wässerigen Lösung 5 Tage hindurch als Gargarisma, in Begleitung eines geringen Herzklopfens Cyanose der Finger und Lippen auf. Die locale Nebenwirkung eines 50procentigen Pulvers an den Tonsillen und der Uvula zeigte sich in Form weisser Beläge, die den Lapisbelägen ganz gleich und nach 24 Stunden verschwunden waren. *Meisels* beobachtete bei einer Frau, der 6 Ccm. einer 3procentigen Lösung in die Blase gespritzt waren, als Nebenerscheinungen eine mehrstündige Cyanose.

Dosirung: Innerlich als Analgeticum 0·25 pro dosi, 0·5 pro die; äusserlich als 50procentige Einblasung in den Rachen und Kehlkopf (Formanilid, Amyl, Tritici ana), in 30—50procentiger alkoholischer Lösung zur Anästhesirung des Rachens, als Gargarisma in 1—3procentiger wässeriger Lösung, zu Injectionen in die Urethra und zu subcutaner Injection ebenfalls in 1—3procentiger wässeriger Lösung.

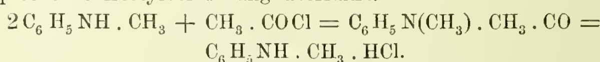
Literatur: *A. Cahn* und *P. Hepp*, Ueber Antifebrin und verwandte Körper. Berliner klin. Wochenschr. 1887, 1 und 2. — *Isidor Preisach*, Das Formanilid als Anästheticum bei Rachen- und Kehlkopferkrankungen. Pester med.-chir. Presse. 1893, 36. — *I. Preisach*, *W. Meisels*, *Franz Tauszk*, *Árpád Bókai*, *M. Neumann*, Sitzung der Gesellschaft der Aerzte in Budapest, 14. Januar 1893. Pester med.-chir. Presse. 1893, Nr. 7. — *Samuel Stern*, Beiträge zur physiologischen Wirkung des Formanilids. Mittheilungen aus dem pharmakol. Institut in Budapest. Magyar orvosi Archivum. 1894, H. 1; Pester med. Presse. 1894, 7. — *F. v. Winckel*, Ueber den Gebrauch und die Wirkung des Formalin, Formanilid und Migrainin bei Anomalien des weiblichen Sexualorganes, l. c. pag. 10.

Exalgin, $C_6H_5 . N(CH_3) . CH_3 . CO$, Methylacetanilid.

Exalginum.

Das Methylacetanilid wurde 1889 von *Bardet* und *Dujardin-Beaumetz* unter dem Vulgärnamen Exalgin (von εξ und αλγος) als Antineuralgicum empfohlen.

Das Methylacetanilid wird nach der von *Hepp* und *A. W. Hofmann* schon im Jahre 1877 angegebenen Methode dargestellt durch allmäligen Zusatz von Acetylchlorid zu Monomethylanilin am Rückflusskühler. Die Reaction erfolgt unter bedeutendem Erwärmen. Nach dem Erkalten scheidet sich das Monomethylacetanilid in nadelförmigen Krystallen ab, welche durch Umkrystallisiren aus Wasser oder verdünntem Alkohol gereinigt werden. Dabei wird, wie die folgende Gleichung zeigt, nur die Hälfte des Methylanilids in die entsprechende Acetylverbindung überführt.



$$2\,C_6H_5NH . CH_3 + CH_3 . COCl = C_6H_5N(CH_3) . CH_3 . CO = C_6H_5NH . CH_3 . HCl.$$

Aus dem zurückbleibenden salzsauren Methylanilin wird die freie Base durch Destillation mit Natronlauge wieder erhalten.

Das Methylacetanilid bildet aus Wasser umkrystallisirt lange Krystallnadeln, welche in kaltem Wasser schwer, in heissem Wasser und in Alkohol leicht löslich sind, es schmilzt bei 100° C. und siedet zwischen 240 und 250° C. ohne Zersetzung.

Die Prüfung auf Reinheit beschränkt sich auf die der physikalischen Eigenschaften, überdies muss das Präparat frei von Anilinsalzen, Acetanilid und von Salzsäure sein. Bezüglich der ersteren darf beim kurzen Erhitzen mit alkoholischer Kalilauge und etwas Chloroform kein Geruch nach Isonitril auftreten; zur Prüfung auf Salzsäure wird 1 Grm. Exalgin mit 10 Ccm. Wasser geschüttelt, das Filtrat darf durch Silbernitrat nicht getrübt werden.

Bei Gelegenheit ihrer Untersuchungen über das Acetanilid im Jahre 1887 prüften *Cahn* und *Hepp* auch das Methylacetanilid und fanden, dass dieses ein zur Bekämpfung des Fiebers ungeeignetes und bedenkliches Mittel sei. Beim Kaninchen führte schon 1 Grm. raschen Tod unter Krämpfen herbei, bei einem Phthisiker

traten nach 0·75 Convulsionen und Schwindel auf. Zu ähnlichem Ergebnisse führten auch die Versuche von *Binet*. Im Jahre 1889 gelangten *Dujardin-Beaumetz* und *Bardet* auf Grund von Versuchen an Thieren und später beim Menschen zur Kenntniss von der schmerzstillenden Wirkung des Methylacetanilids. Sie rühmen es als besonders wirksam bei den eigentlichen Neuralgien, mögen sie durch Erkältung entstehen oder als congestive Formen auftreten; auch bei den lancinirenden Schmerzen der Tabiker, sowie bei den Schmerzen, welche die Angina pectoris begleiten, Ja selbst der Diabetes mellitus sollte durch das Mittel in Bezug auf Harn- und Zuckerausscheidung günstig beeinflusst werden. Gegenüber *Hepp* geben sie zu, dass das Exalgin bei Fiebern den Kranken gefährlich sei und als Antipyreticum daher unbrauchbar; um so grösseres Gewicht legen sie jedoch auf seine Bedeutung als Analgeticum. Letztere Angaben wurden zunächst von *Gaudinau* und von *Fraser* bestätigt. Ersterer, der das Exalgin in Einzeldosen von 0·25 bis 0·3 Grm. und in Tagesdosen von 0·4—0·8 Grm. bei Neuralgien, Gelenksschmerzen, Tuberculose, Gicht u. s. w. versuchte, erzielte stets eine halbe bis eine Stunde nach dem Einnehmen Linderung der Schmerzen. *Fraser* betont ebenfalls die analgetische Wirkung des Exalgins und hebt hervor, das sich die antithermische erst nach grossen, fast toxischen Dosen geltend mache.

In den Versuchen von *Dujardin-Beaumetz* und *Bardet* bewirkten 0·46 Exalgin pro Kilogramm Kaninchen Unruhe, Zittern und Tod durch Paralyse der Athmungsmuskel; kleine Dosen beseitigten die Schmerzempfindlichkeit, während die Empfindlichkeit für tactile Reize erhalten blieb. Nach den unter der Leitung *Filehne's* ausgeführten Versuchen von *Heinz* ruft Exalgin beim Frosche im Allgemeinen dieselben Erscheinungen hervor, wie Antifebrin. Hingegen machen sich beim Warmblüter wesentliche Unterschiede bemerkbar, indem grosse Dosen Exalgin bei Kaninchen und Hunden weit gefährlicher wirken, als entsprechende Dosen Antifebrin. Auf den Blutdruck wirkt Antifebrin erniedrigend, während nach Exalgin anfänglich Blutdrucksteigerung eintritt. Für die rothen Blutkörperchen ist das Exalgin (wie alle Derivate des Anilins) nicht unschädlich, doch führt es nicht so leicht wie Antifebrin zur Methämoglobinbildung. *Prévost* und *Aimé-Pictet* sahen bei Thieren Convulsionen und Cyanose selbst nach kleinen Dosen auftreten.

Die schmerzlindernde Wirkung des Exalgin wurde von zahlreichen Klinikern (*Rabow, Bokenham* und *Jones, Ferreira, Stewart*) bestätigt. Nach *Rabow* ist das Mittel besonders wirksam bei Migränen und Kopfschmerzen verschiedener Art, desgleichen bei Trigeminusneuralgien, auch bei Ohrenschmerzen in Folge von Abscessen des Gehörganges. Zumeist genügt 1 Pulver zu 0·25 Grm., in seltenen Fällen wurden

0·25 Grm. Morgens und Abends gereicht. Bei Ischias und bei Muskelrheumatismus wirkt es weniger günstig. Bei schmerzhaften hysterischen Beschwerden, bei Epilepsie und bei psychischen Störungen war die Wirkung gleich Null. Hingegen findet *Heinz* Einzeldosen von 0·2 und 0·25 unwirksam; erst nach 0·4 bis 0·5 sah er eine deutliche Wirkung. Nach ihm wirkt das Mittel in Bezug auf Schmerzlinderung ähnlich wie Antifebrin, Antipyrin und Phenacetin.

In grösserem Massstabe wurde die Behandlung der Chorea mit Exalgin versucht. *Moncorvo, Joris* und *Löwenthal* berichten über die günstige Wirkung des Exalgins bei diesem Leiden. *Löwenthal* gab den Patienten von 3—18 Jahren 3—4mal täglich 0·2 Grm. Je nach der Schwere der Fälle trat Heilung im Zeitraume von 8 Tagen bis 3 Monaten ein. In letzterem Falle wurden 112 Grm. Exalgin zur Heilung verbraucht. Als Nebenwirkungen traten Uebelkeit, Erbrechen, sowie 3mal Icterus auf. Letzterer schwand beim Aussetzen des Mittels und trat beim Wiedergebrauch desselben nicht mehr auf.

Bei Dysmenorrhoe, bei Perinealschmerzen auf Grund von Blasenfisteln fand *Pope* das Exalgin wirksam.

Nach *v. Weismayr* auf der Klinik *v. Schrötter's* war das Mittel, bei fieberlosen Krankheiten in Tagesdosen von 0·5 bis 1·0 Grm. angewendet, unschädlich. Die Körpertemperatur blieb dabei unbeeinflusst, auch die Frequenz und Qualität des Pulses war nicht verändert. Das Exalgin vermindert den Schmerz nicht ebenso sicher wie etwa das Morphium den Schlaf erzeugt, das Antipyrin die Temperatur herabsetzt u. s. w.; doch entfaltet es bei Neuralgien, Rheumatismen eine auffallende günstige schmerzstillende Wirkung. Weniger ausgebildet ist diese bei Schlingbeschwerden, die durch anatomische Störungen hervorgerufen sind. Bei Entzündungsschmerz lässt das Mittel ganz im Stiche. In einem Falle von Gastralgie konnte der Schmerz in einer Minute coupirt werden.

Als unangenehme Nebenwirkungen wurden oft schon $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde nach dem Gebrauch des Exalgins beobachtet: Ohrensausen und ein Gefühl von Trunkenheit

(Gaudinau, Heinz, Bardet, Rabow), Bewusstseinsstörungen, Verdunklung des Gesichtes *(Bokenham* und *Jones)*, Cyanose *(Desnos)*, Convulsionen bei einer Phthisica nach 0·25 + 0·5 *(Hepp)*. Nach einmaligem Gebrauche von 0·3 Grm. des Mittels sah *A. B. Pope* Erscheinungen auftreten, die denen der Angina pectoris ähnelten. Schweisse sah in seltenen Fällen *Falk* auftreten. *Löwenthal* beobachtete nach wochenlanger Anwendung des Exalgins das Auftreten von Icterus. Das Weglassen des Mittels genügte, um denselben zum Verschwinden zu bringen.

Pescarolo berichtet über Angewöhnung an das Mittel, wonach es seinen Dienst versagt.

Einen Fall von acuter Vergiftung mit Exalgin beobachtete *Buisson* nach Einnahme von 4 Grm. Exalgin binnen 24 Stunden in Folge Verwechslung von Seite des Apothekers. Patient war von heftigen Schwindelanfällen befallen, klammerte sich an seinem Bette fest, indem er von einem Felsen herabzustürzen fürchtete; dabei äusserste Athemnoth und ausgesprochene Cyanose. Die Erscheinungen verschwanden bereits in der nächsten Nacht, ohne Folgen zurückzulassen. *G. Gibray* sah bei einer Dame sofort nach Einnahme von 1 Grm. Exalgin heftige Convulsionen mit vollständigem Verlust des Bewusstseins und tiefem Collaps. In einem von *Prentiss* beobachteten Fall trat nach Einnahme von 1·6 im Verlauf von 2 Stunden tiefer Collaps mit kalten Schweissen und Pulsbeschleunigung von 160—180 per Minute ein. In allen diesen Fällen wurde durch Excitantien vollkommene Wiederherstellung erzielt.

Aus der ersten Versuchszeit mit Exalgin sind Berichte über Intoxicationserscheinungen, die nach längerem Gebrauche des Mittels auftreten, vorhanden. Diese werden wohl durch die späteren Erfahrungen von *Löwenthal* und von *Weismayr* widerlegt, nichts destoweniger soll der von *Bokenham* und *Jones* veröffentlichte Fall der Vollständigkeit halber erwähnt werden.

Eine 24jährige, an Myelitis leidende Dame erhielt 5 Tage hindurch 3mal täglich 0·13 Exalgin. Darauf wurde die Dosis verdoppelt. Und als auch dies nichts mehr nützte, wurden ihr 3mal täglich 0·4 Grm. Exalgin gereicht, und zwar 8 Tage lang, bis die Vergiftungserscheinungen auftraten. Die Lippen und Wangen waren cyanotisch verfärbt, der Puls klein und schwach; dabei Brechneigung, Schwindelgefühl, Verdunkelung des Gesichtes. Nach mehrstündiger Anwendung von Stimulantien begannen die Erscheinungen allmälig zu schwinden.

Wie alle Derivate der aromatischen Gruppe wirkt das Exalgin bei Fiebernden viel intensiver wie bei Fieberlosen. Will man die schmerzstillende Wirkung des Mittels ausnützen, dann möge es nur bei nicht Fiebernden angewendet werden.

Dosirung. Innerlich als Antineuralgicum in Pulver oder in spirituöser Lösung bei Erwachsenen 0·25 Grm. pro dosi 1—4mal täglich, 1·0 pro die. Trotzdem diese Gaben in zahlreichen Fällen ohne auffallende Nebenwirkungen gereicht wurden, wird der Praktiker in Anbetracht des Umstandes, dass selbst schon nach Gaben von 0·07 Grm. unangenehme Nebenwirkungen auftraten, gut thun, mit kleinen Tagesdosen von 0·1—0·2 zu beginnen und keinesfalls höhere Anfangsdosen als 0·3 zu geben.

Rp. Exalgini 2·5
solve in
Alcoholat. Menthae 15·0
adde
Syrupi 30·3
Aquae 105·0
D. S. Täglich 1—3 Esslöffel voll zu nehmen.
Jeder Esslöffel enthält 0·25 des Medicamentes.
Bardet.

Rp. Exalgini 0·25
D. tal. dos. Nr. X.
S. täglich 1—4 Pulver in warmem Zuckerwasser zu nehmen.

Rp. Exalgini 0·25—1·0
Spiritus q. s.
Syrup. Diacodii 10·0
Aq. destill. 90·0
M. D. S. Innerhalb 24 Stunden zu nehmen. *Désiré.*

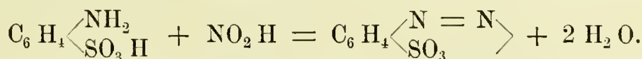
Literatur: *A. Cahn* und *P. Hepp,* Ueber Antifebrin (Acetanilid) und verwandte Körper. Berliner klin. Wochenschr. 1887, 1 u. 2. — *Dujardin-Beaumetz* et *G. Bardet,* Note sur l'action physiologique et thérapeutique de l'Exalgine et sur l'action comparée de la série aromatique. Les nouveaux remèdes. 1889, Nr. 6; Bull. gén. de thérap. 1889, pag. 346. — *P. Binet,* Recherches physiologique sur quelques anilides. Revue méd. de la Suisse romande. Avril et Mai 1889. — *Hepp,* Progr. méd. 1887, 15. Januar — *Gaudinau,* Thèse de Paris. 1889. — *Th. R. Fraser,* Exalgin, The Brit. med. Journ. 1890, 15. Febr. — *S. Rabow,* Exalgin. Therap. Monatsh. 1890, pag. 241. — *Bokenham* and *Lloyd Jones,* On two cases of poisoning by Anilides. The Brit. med. Journ. 1890, 8. Febr. — *Heinz,* Exalgin und Methacetin, zwei neue Anilinderivate. Berliner klin. Wochenschr. 1890, Nr. 11. — *Alex. B. Pope,* New York med. Journ. 1890, 22. Febr. — *E. Falk,* Exalgin. Therap. Monatsh. 1890, pag. 418. — *Clemente Ferreira,* Bull. gén. de thér. 1890, 15. Sept. — *Desnos,* Compt. rend. du Congr. thérap. de 1889. — *Moncorvo,* Bull. gén. de thérap. 1890, 30. Nov. — *Pescarolo,* Methacetin, Pyrodin, Exalgin. Estratto dalla Gazz. degli Ospedali Nr. 95 u. 96. — *Buisson,* Bull. gén. de thérap. 1891, 15. März. — *Alois Toris-Corredo,* Beitrag zur Behandlung der Chorea mit Exalgin. Wiener med. Presse. 1892, Nr. 44. — *H. Löwenthal,* Behandlung der Chorea St. Vitii mit Exalgin. Berliner klin. Wochenschr. 1892, Nr. 2. — *G. Gibray,* The Brit. med. Journ. 1892, 20. Febr. — *Prentiss,* Therapeutical Gazette. 1892, 15. Febr. — *R. v. Weismayr,* Das Exalgin als schmerzstillendes Mittel. Aus der medicin. Klinik des Prof. *v. Schrötter.* Wiener klin. Wochenschr. 1893, Nr. 9.

Sulfanilsäure, $C_6H_4\left\langle\begin{matrix}NH_2\ (1)\\ SO_3H\ (4)\end{matrix}\right.$, Para-Amidobenzolsulfosäure.

Die Sulfanilsäure wurde 1885 von *Ehrlich* und bald darauf von *Kroenig* zur Behandlung des acuten Jodismus empfohlen. Im Jahre 1894 fand *A. Valentin* dasselbe überdies gegen acuten Katarrh der Nase und des Kehlkopfes von guter Wirkung. Sowohl die Ungiftigkeit des Mittels, als auch die eigenthümliche Art seiner Wirkung, deren Erörterung später folgt, sichern demselben einen bleibenden Werth im Arzneischatz.

Die Sulfanilsäure oder Para-Amidobenzolsulfosäure, eine der drei isomeren Amidobenzolsulfosäuren, entsteht durch Behandeln von Anilin mit 2 Th. rauchender Schwefelsäure bei 180—190°. Sie bildet rhombische Tafeln mit 1 Mol. Krystallwasser, die sich schwer in kaltem (1 Th. Säure in 182 Th. Wasser von 0°), leichter in heissem Wasser lösen. Die Alkalisalze reagiren neutral und sind in Wasser leicht löslich.

Die therapeutische Anwendung verdankt die Sulfanilsäure ihrer Eigenschaft, sich mit salpetriger Säure sehr leicht umzusetzen, wobei die sehr leicht zersetzliche Para-Diazobenzolsäure unter Abscheidung von Wasser entsteht:



$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}NH_2\\ SO_3H\end{matrix}\right. + NO_2H = C_6H_4\left\langle\begin{matrix}N = N\\ SO_3\end{matrix}\right\rangle + 2\,H_2O.$$

Ausgehend von dieser Reaction begründete *Ehrlich* die Anwendung der Sulfanilsäure gegen acuten Jodismus in folgender Weise: Der acute Jodismus entsteht dann, wenn aus den Jodalkalien freies Jod in der Nasenschleimhaut abgeschieden wird. Während *Binz* diese Zerlegung der Jodide durch das gleichzeitige Zusammenwirken von Protoplasma der Lymphzellen des Nasensecretes und von Säure herleitet, scheint es *Ehrlich* näherliegend, davon auszugehen, dass salpetrigsaure Salze durch schwache Säuren, z. B. Kohlensäure, befähigt werden, aus Jodiden Jod freizumachen, und demgemäss als Grund für die Entstehung des Jodismus das Vorhandensein einer sauren Reaction und die Anwesenheit von salpetrigsauren Salzen in der Nasenschleim-

haut anzunehmen.*) Ist die letztere Annahme eine richtige, d. h. ist es in der That die nascirende salpetrige Säure, welche hier das Jod freimacht, dann müsste es gelingen, den Jodismus dadurch zu coupiren, dass man in das Secret Körper einführt, welche die salpetrige Säure möglichst rasch und sicher binden. Solche Körper sind die aromatischen Amine, Anilin, Toluidin etc., die sich mit salpetriger Säure zu Diazokörpern umsetzen. An Stelle des Anilins nun, welches bekanntlich auf die Blutkörperchen schädigend einwirkt, wählte *Ehrlich* entsprechend der Erfahrung, dass durch die Einführung der Sulfogruppe (SO_3H) die Toxicität der aromatischen Verbindungen beinahe gänzlich aufgehoben wird, die p-Amidobenzolsulfosäure, die Sulfanilsäure.

Thatsächlich üben 5—7 Grm. Sulfanilsäure nach *Ehrlich* keine irgendwie schädigende Wirkung auf den Organismus aus, auch zeigten Dosen von 4—5 Grm. keinen nennenswerthen antipyretischen Effect. *Ehrlich* reicht daher möglichst bald nach Eintritt der Symptome des acuten Jodismus 4·5—6 Grm. Sufanilsäure, die durch Zusatz von 3—4 Grm. von kohlensaurem Natron in 150 Theilen Wasser gelöst werden. In der Hälfte der beobachteten Fälle schwanden die Erscheinungen schon nach 1—2 Stunden. Dabei ergab sich auch, dass sich die schützende Wirkung der Sulfanilsäure nur über kürzere Zeiträume, ungefähr 12 Stunden, erstreckt, so dass es sich empfiehlt, intercurrent und prophylaktisch alle zwei Tage 3—4 Grm. Sulfanilsäure zu geben und beim eventuellen Eintritt von Erscheinungen des Jodismus diese mit grösseren Dosen, 6—7 Grm., zu bekämpfen. Auch nach *Kroenig* ist der Effeet der Sulfanilsäure nach Einnahme einer vollen Dosis von 5 Grm. ein ganz befriedigender, während bei Verabreichung in getheilten Gaben die Wirkung oft ausbleibt, immerhin wird aber die günstige Wirkung einer darauf wieder folgenden grösseren Gabe vorbereitet. Er empfiehlt daher bei Beginn der Joderscheinungen eine einmalige volle Dosis zu geben und im Anschluss daran nach eingetretener Wirkung kleinere Dosen, die bei eventuellem Wiedereintritt einer Intoxieation abermals zu verstärken sein würden.

In jüngster Zeit hat *Valentin* die Sulfanilsäure gegen acuten Katarrh der Nase und des Kehlkopfes

*) Salpetrigsaure Salze finden sich im menschlichen Körper nach *Röhmann*, wenn sie durch Trinkwasser oder Pflanzennahrung eingeführt werden.

empfohlen. Die Schwellung der Nasenmuschel, die Röthung der Stimmbänder, der Schmerz beim Mittelohrkatarrh schwinden in 2—4 Stunden nach Einnahme des Mittels, jedoch ohne dass vollständige Heilung eintritt. Auch dauert die Wirkung nicht lange; nach 24—48 Stunden muss man die Gabe wiederholen, da sonst der Katarrh meist wiederkehrt. Möglich, dass auch bei acutem Nasenkatarrh die Sulfanilsäure durch Bindung der salpetrigen Säure wirkt. Bei acuter Koryza erhält man im Nasenschleim deutliche Nitritreaction (Färbung mit Metaphenylendiamin, welches mit Nitriten Bismarckbraun gibt), während normaler Nasenschleim diese Reaction meist nicht gibt. Im Larynx- und Pharynxauswurf beweist diese Reaction nichts, da der beigemengte Speichel fast immer auch im Normalzustande die Färbung gibt. Auch *Valentin* fand das Mittel in Gaben von höchstens 8 Grm. täglich ungiftig. Der Gebrauch von 1—2 Grm. täglich während 4—6 Wochen störte weder die Verdauung, noch andere Functionen, nur trat bisweilen zuletzt leichte Diarrhoe ein.

Anwendung. Bei acutem Jodismus wie oben geschildert; bei acuter Koryza 2 Grm. pro dosi, 4 Grm. pro die.

Rp. Acid. sulfanil. 5·0
Natr. bicarbon. 2·5
Aq. dest. 200·0
S. Auf einmal zu verbrauchen, event. alle 2 Stunden 1 Esslöffel.

Bei acutem Jodismus.

Rp. Acid. sulfanilini puriss. 10·0
Natr. bicarb. 8·5
Aq. dest. 200·0
Von dieser Lösung 40—80 Grm. täglich in ein oder 2 Gaben zu verbrauchen.

Bei acutem Katarrh der Nase und des Kehlkopfes.

E. Merck bringt auch ein leicht lösliches Natrium sulfanilicum neutrale in den Handel; das Mittel ist sehr billig und schmeckt nicht allzu unangenehm.

Literatur: *P. Ehrlich,* Ueber Wesen und Behandlung des Jodismus. Charité-Annalen. X, pag. 129. — *G. Kroenig,* Sulfanilsäure bei Jodismus. Ibidem, pag. 177. — *A. Valentin,* Ueber Sulfanilsäure als Palliativmittel bei acutem Katarrh. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1894, pag. 223.

Monochlorphenole.

Orthochlorphenol, $C_6H_4\langle{}^{OH\,(1)}_{Cl\;\;(2)}$, **Metachlorphenol,** $C_6H_4\langle{}^{(OH)\,(1)}_{Cl\;\;\;\;(3)}$,

Parachlorphenol, $C_6H_4\langle{}^{OH\,(1)}_{Cl\;\;(4)}$.

Die drei isomeren Monochlorphenole von der chemischen Fabrik *v. Heyden* in chemisch reinem Zustande dargestellt, wurden auf ihre physiologische Wirkung zuerst von *G. Karpow* geprüft. Dabei zeigte sich, dass das Parachlorphenol, $C_6H_4\langle{}^{OH\,(1)}_{Cl\;\;(4)}$, das activste der drei Isomeren ist und alle bis jetzt bekannten Producte der aromatischen Reihe an Desinfectionskraft weit übertrifft; das Metachlorphenol steht bezüglich der desinficirenden Wirkung zwischen der Ortho- und Paraverbindung, dürfte sich aber wegen seines hohen Preises in der Praxis nicht einbürgern.

Das Parachlorphenol entsteht beim Einleiten von Chlor in Phenol gleichzeitig mit Orthochlorphenol; man erhält es allein beim Behandeln von Parachloranilin, mit salpetriger Säure; auch aus Paranitrophenol durch Austausch der NO_2-Gruppe gegen Chlor.

Das Parachlorphenol bildet Krystalle von schwachem unangenehmen Geruch, fast unlöslich im Wasser und im kohlensauren Alkalien, sehr löslich in Alkohol, Aether, vom Schmelzpunkt 37° C. und Siedepunkt 210° C. Aus dem Organismus werden Ortho- und Parachlorphenol gleich dem Phenol zu 84 Procent als entsprechende Aetherschwefelsäure im Harn ausgeschieden.

Das Orthochlorphenol ist eine unangenehm riechende Flüssigkeit, welche im Kältegemisch erstarrt und dann bei + 7° C. schmilzt. Das Metachlorphenol bildet feine Krystalle, deren Schmelzpunkt 28·5° C., deren Siedepunkt 214° C.

Vergleichende Versuche *G. Karpow's* über die bactericide Wirkung der drei isomeren Monochlorphenole ergaben, dass wäh-

rend Milzbrandsporen auch nach 20 Tagen in 5procentiger Carbolsäure noch nicht abgetödtet waren, eine 4tägige Einwirkung der 2procentigen Ortho- und eine 2stündige Einwirkung der 2procentigen Paramonochlorphenollösung genügte, um sie zu vernichten.

Nach *Tschouriloff* bewährten sich das Paramonochlorphenol und das Orthomonobromphenol (zu unterscheiden von Tribromphenol) besonders in der Behandlung des Erysipels. Diese beiden Körper setzten, äusserlich in Form von 1—3procentigen Vaselinsalben angewendet, die Temperatur um circa 2° C. herab; dabei verschwindet die Röthung der kranken Stellen in einigen Tagen. Ein Weitergreifen des Erysipels, selbst Reizung der Haut wurden bei dieser Behandlung nicht beobachtet.

Unter 20 zur Behandlung gelangten Fällen verging das Erysipel bei 6 Kranken am zweiten Tage, 2 davon hatten Temperaturen bis 40·5°, bei 8 Kranken am dritten Tage. Die längste Behandlungsdauer betrug 8 Tage bei 2 Kranken mit bullösem Ausschlag im Gesicht und am Kopf und mit allgemeiner Schwäche.

Simanowsky erzielte bei Tuberculose des Larynx und der Zunge, auch bei Schleimhautschwellungen der chronischen Larynx- und Pharynxkatarrhe durch Bepinselung der erkrankten Partien mit 5-, beziehungsweise 20procentigen Lösungen von Parachlorphenol und Orthochlorphenol ausgezeichnete Resultate. Die Pinselungen wirken auch analgetisch. Dabei treten keine unangenehmen localen oder allgemeinen Reactionserscheinungen auf. *Tschouriloff,* der bei Versuchen an sich selbst durch subcutane Injectionen 1procentiger wässeriger Lösungen von Parachlorphenol weder örtliche, noch allgemein schädliche Wirkungen erfuhr, beabsichtigt in Zukunft subcutane Injectionen anzuwenden. Andererseits berichtet *Simanowsky,* dass er die obenerwähnten Lösungen bei Tuberculose des Larynx und der Zunge als parenchymatöse Injectionen mit Vortheil anwendete.

A. Elsenberg wendet das Parachlorphenol zur Behandlung des Lupus in der Weise an, dass er die erkrankten Hautpartien mit einer Salbe, bestehend aus gleichen Theilen von Lanolin, Vaselin, Stärke und Parachlorphenol, welcher manchmal auch etwas kohlensaures Kali beigegeben ist, einpinselt. Lässt man diese Salbe 10—12 Stunden liegen und

bestreicht nach dem Abwischen der Salbe mittelst trockener Watte die erkrankten Theile mit Salicylsäure oder Jodoformsalbe, dann kann man 2 Tage später das Parachlorphenol wieder anwenden. Nach einigen solchen Reactionsperioden wird dann Salicylseifenpflaster oder irgend eine indifferente Salbe 7—10 Tage lang verwendet, bis sich die Reaction spurlos verloren hat und der Effect der Behandlung sichtbar ist.

Die localen Veränderungen bei diesem Verfahren sind folgende: Einige Secunden, nachdem das Parachlorphenol auf die lupös degenerirte Haut eingepinselt wurde, wird diese milchigweiss und erhaben und die Umgebung von einem rothen Saum umfasst. Nach einigen Stunden schwindet die weisse Farbe und das Ganze ist jetzt stark geröthet und geschwellt, wodurch es von der Umgebung stark absticht; zugleich damit tritt ein Aussickern von röthlichem Serum auf. Nach einem Tage versiegt das Aussickern; es bildet sich ein dunkelgelber bis schwarzer Schorf, der nach 3—4 Tagen sich ablöst. Die gesunde Haut zeigt diese Veränderungen in viel geringerem Grade und nur kurze Zeit hindurch. Subjectiv tritt schmerzhaftes Brennen auf. Nach mehrmaliger Einreibung der kranken Stellen mit dem Mittel nimmt die Schwellung immer mehr ab; die Infiltrate der Haut werden ärmer, die Haut glättet sich, bis sich eine Narbe bildet, die mit Epithel bedeckt ist.

Bei der Anwendung des Mittels auf die Gesichtshaut tritt als unangenehme Nebenwirkung eine Reizung der Conjunctivalschleimhaut und sehr lästiges Thränenträufeln auf, welches erst nach 1—3 Stunden nachlässt. Nach *Elsenberg* ist die locale Wirkung des Parachlorphenols auf den Lupus ähnlich der des *Koch*'schen Tuberculins. Nur bewirkt es nicht wie dieses bei localer Anwendung allgemeine Erscheinungen. Auch ist die locale Reaction schwächer, dauert dagegen längere Zeit und bedingt nicht die Gefahr, dass grössere Mengen der Zerfallproducte des lupösen Gewebes resorbirt werden und zu einer Verbreitung der Krankheit beitragen.

Bei eiteriger Keratitis versuchte *Dolganow* mit günstigem Erfolge Injectionen von Parachlorphenol in 1- bis 2procentiger wässeriger Lösung oder 5procentiger Glycerinlösung unter die Conjunctiva; von der wässerigen Lösung wurden 1—2 Theilstriche einer *Pravaz*'schen Spritze injicirt.

Dosirung. Als 1—2procentige Vaselinsalbe. Rp. *Phenoli monochlorati (vel monobromati) 0·3—0·6, Vaselini 30·0.*

M. f. ungu. S. Die kranken Stellen 2mal täglich 1 Minute lang leicht einzureiben. Behandlung bei Lupus s. oben.

Literatur: *G. Karpow*, L'action désinfectante des monochlorphénols et de leurs éthers salicyliques et leurs métamorphoses dans l'organisme. Arch. des Sc. biol. de St. Pétersb. 1893, pag. 305; *Schmidt's* Jahrb. d. gesammten Med. Bd. 242, pag. 238. — *J. Tschouriloff*, Traitement de l'érysipèle par les chlorophénols et les bromphénols. Arch. des Sc. biol. de St. Pétersb. 1893, pag. 329. Ibidem. — Prof. *N. P. Simanowsky*, Ueber die Anwendung des Chlorphenols bei der Behandlung der Affectionen der oberen Luftwege. Semaine méd. 1894, Nr. 17. — *Anton Elsenberg*, Ueber die Behandlung des Lupus mittelst Parachlorphenol. Arch. f. Dermatol. u. Syphil. 28. Band, H. 1. — *B. Dolganow*, Zur Behandlung der eiterigen Erkrankungen der Cornea mit Paraehlorphenol. Wratsch. 1893, 23.

Unter dem Namen Chlorphenol wurde überdies ein Gemenge, wahrscheinlich aus Orthomonochlorphenol 7. Th. und Alkohol, Eugenol und Menthol 3 Th. von *Passerini* in Form von Inhalationen gegen verschiedene Affectionen der Luftwege, Laryngitis, chronische Bronchitis und besonders bei Phthisis empfohlen. Als Dosis werden 16—30 Tropfen zu einer Inhalation angegeben.

Trichlorphenol, $C_6 H_2 Cl_3 OH$. Das Trichlorphenol, 1836 von *Laurent* durch Einwirkung von Chlorgas auf Phenol dargestellt, wurde von *Dianin* (St. Petersburger med. Wochenschr. 1882, 38) als energisches Desinficiens, speciell Antisepticum, empfohlen.

Es bildet sehr feine, lange, nadelförmige Krystalle von scharfem Geruch, die bei 44° schmelzen und bei 250° unzersetzt sieden, ist im Wasser kaum, in Alkohol und Aether leicht löslich, aus einer alkoholischen Lösung wird es durch Wasser in Oeltropfen gefällt, es verbindet sich mit Basen zu schön krystallisirten Salzen.

Der eigenthümlich scharfe Geruch des Mittels wird durch Lavendelöl aufgehoben. Bei Anwendung in Krystallen besitzt es nur schwach reizende Eigenschaften; die Lösungen reizen die Körpergewebe gar nicht.

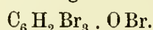
Dianin empfichlt es als bestes Desinficiens bei gangränösen Wunden und Geschwüren, und zwar werden diese mit einer 5procentigen Lösung von Trichlorphenol bestrichen und darüber legt man einen Verband mit der 1procentigen Lösung des Trichlorphenol-Kalksalzes an. Das trockene Trichlorphenol kann auch aufgeschüttet oder aufgepudert werden, wonach der Verband 5—7 Tage liegen bleibt. Auch bei weichem Schanker und bei Diphtheritis war es wirksam. Die Salze desselben sind ebenso desinficirend als das Trichlorphenol selbst. Da das Kalksalz des Trichlorphenols billiger ist als Carbolsäure, so lässt die Anwendung desselben sich auch aus ökonomischen Gründen empfehlen.

Jurinsky und *Bragin* wendeten 5—10procentige Lösung von Trichlorphenol gegen Erysipel an. Es wurden 1mal täglich die erkrankten Stellen und auch die gesunde Umgebung mit der

Lösung bestrichen, die Behandlung war in allen Fällen in 2 bis 6 Tagen erfolgreich. (Jeschedelnaja klinitsch. gaz. 1883, 19; Centralbl. f. Chir. 1883.) *Butschik* verwendete zum Verband und zum Bespülen der Wunden 1procentige Lösung.

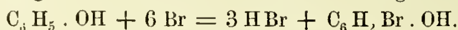
Tribromphenol, $C_6 H_2 Br_3 . OH$, Bromphenol. Tribromphenolum, Bromol. Das Tribromphenol wurde von *Rademacker* als ein kräftiges Antisepticum zur innerlichen und äusserlichen Anwendung empfohlen.

Lässt man Brom auf einen kleinen Ueberschuss von Phenol einwirken, so entsteht dabei Tribromphenol. Ist jedoch Brom im Ueberschuss, so entsteht neben der erwähnten Verbindung noch Tribromphenolbromid



$$C_6 H_2 Br_3 . O Br.$$

Zur Darstellung des Tribromphenols löst man 1 Th. Phenol in 50—60 Th. Wasser, anderseits 5 Th. Brom in 150 Th. Wasser und trägt diese letztere Lösung in die erstere ein. Die Reaction erfolgt nach der Gleichung:



$$C_6 H_5 . OH + 6 Br = 3 HBr + C_6 H_2 Br . OH.$$

Es bildet ein farbloses krystallinisches Pulver oder seidenglänzende Krystalle von zusammenziehendem Geschmack und eigenthümlichem Geruch, von 92° C. Schmelzpunkt. Nahezu unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Aether, Glycerin, sowie in fetten und ätherischen Oelen.

Die Reinheit des Tribromphenols ergibt sich aus der Farblosigkeit, dem zutreffenden Schmelzpunkt, dem Verhalten der Löslichkeit und aus dem Bromgehalt.

Nach den bacteriologischen Versuchen von *Grimm* ist das Tribromphenol in seiner antiseptischen Leistungsfähigkeit der Carbolsäure gleichzustellen. In geringer Menge innerlich genommen, dürfte es im sauren Magensaft ungelöst bleiben und erst im Darm allmälig gelöst werden, so dass es bei Kinderdiarrhoen und bei Typhus als energisches Darmdesinficiens zu brauchen wäre. Durch den Harn wird Tribromphenol als Tribromphenolsulfonsäure ausgeschieden.

Auf frische Wunden gebracht verursacht es Brennen und wirkt ätzend; granulirende Wunden werden gereizt, atonische Granulationen belebt und tuberculöse Processe günstig beeinflusst. Bei gangränösen Processen wirkt es energisch desinficirend und beschleunigt die Abstossung.

Dosirung. Innerlich: 0·1 pro dosi und 0·5 pro die als Desinficiens des Darms; bei Cholera infantum 0·005—0·015 Grm. pro dosi. Aeusserlich: Zum Imprägniren von Verbandstoffen. Als Streupulver rein oder mit indifferenten Pulvern gemischt; als Liniment in Olivenöl gelöst, Tribromphenol 1·0, Ol. olivarum 30·0 Grm.; als Salbe Tribromphenol 4·0, Vaselini 30·0 Grm.; als Einpinselung bei Diphtherie eine Lösung von 1 : 25 Glycerin.

Tribromphenol-Wismuth, $(C_6H_2Br_3O)_2BiOH + Bi_2O_3$, Bismuthum tribromphenylicum. Eines der durch Dr. *v. Heyden's* Nachfolger in Radebeul dargestellten Wismuthphenolate, welches nach *Hueppe* als Darmdesinficienz bei Cholera sich bewährte.

Das Tribromphenol-Wismuth ist ein gelbliches Pulver, unlöslich in Wasser und in Alkohol, neutral geruch- und geschmacklos. Es enthält 57—61 Procent Bi_2O_3, theoretisch 58·6 Procent, den Rest Tribromphenol.

Nach *Hueppe* wirkt das Tribromphenol-Wismuth wegen seiner starken antiparasitären Eigenschaften specifisch gegen die Cholerabacillen, während es gegenüber dem thierischen Organismus relativ geringe Giftigkeit zeigt. Bezüglich der Wirkung des Präparates, welches sich auch in schweren Fällen als Ergänzung der Infusion bewährte, hält es *Hueppe* für wahrscheinlich, dass das Mittel einen Theil des Choleragiftes bindet und die entblösste Darmschleimhaut mit einer schützenden Decke überzieht.

Dosirung. Innerlich: Nach *Hueppe* täglich 5—7 Grm. bei Erwachsenen gegen Cholera; wenn die Nachtwache richtig geschult ist, so ist es am vortheilhaftesten, am Tage vorerst 1 Grm. zu geben, dann 4 Grm. über den Tag in Dosen von 0·5 Grm. zu vertheilen und Nachts 1—2 Grm. in Halbgrammdosen zu verabreichen, wenn der Patient wach wird. Bei dieser Dosis bleibt man 2—5 Tage, dann verringert man die Gaben. Aeusserlich: Zur Wundbehandlung als Ersatz des Jodoforms.

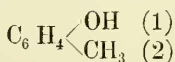
Literatur: *F. Grimm,* Tribromphenol als Antisepticum. Deutsche med. Wochenschr. 1887, Nr. 52. — *Hueppe,* Die Choleraepidemie in Hamburg 1892. Berliner klin. Wochenschr. 1893, pag. 162.

Kresole und Kresolpräparate.

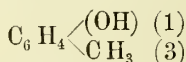
Eine grosse Anzahl unter sehr verschiedenem Namen als Desinficientien empfohlener Präparate verdankt die antiseptische Wirkung ihrem Gehalte an Kresolen. Wenn auch die Bedeutung der meisten dieser Präparate in der Wundbehandlung in dem Masse abgenommen hat, als die aseptische Wundbehandlung mehr geübt wurde, so kommt doch der praktische Arzt häufig in die Lage, eines oder das andere der hierher gehörigen Präparate anzuwenden. In jüngster Zeit gelang es überdies, ein Gemenge der isomeren Kresole zu isoliren, welches frei von den übrigen Bestandtheilen des Steinkohlentheeröles, aus dem es gewonnen wird, wegen seiner kräftigen antiparasitären Wirkung sowohl in der chirurgischen Praxis, wie auch innerlich als Darmantisepticum angewendet, eine bleibende Bereicherung des Arzneischatzes bilden dürfte.

Die Kresole, Methylphenole, Oxytoluole sind Phenole, welche durch Hydroxylirung des Toluols $C_6H_5.CH_3$ oder durch Einführung der Methylgruppe in die Carbolsäure $C_6H_5.OH$ entstehen.

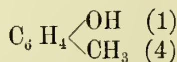
Aus dem Toluol C_7H_8 nach seiner chemischen Constitution $C_6H_5.CH_3$ Methylbenzol, entstehen, wenn ein Atom Wasserstoff des Kerns durch OH ersetzt wird, indem nun im Benzol C_6H_6 zwei substituirende Atomgruppen, nämlich CH_3 und OH eingeführt sind, drei isomere Kresole, welche nach der Stellung der substituirenden Gruppen zu einander als Ortho- 1 : 2, Meta- 1 : 3 und Para- 1 : 4 Kresol bezeichnet werden.



Orthokresol



Metakresol



Parakresol

Ein Gemenge dieser drei isomeren Kresole findet sich im schweren Steinkohlentheeröl, welches bei der fabriksmässigen Erzeugung des Leuchtgases aus Steinkohlen abfällt und aus welchem die Carbolsäure dargestellt wird, überdies auch im Fichten- und Buchenholztheer und wird zum grössten Theile als Nebenproduct der Carbolsäureerzeugung gewonnen. Die organische Chemie stellte sich die Aufgabe, jedes einzelne der isomeren Kresole rein darzustellen; jedoch die Trennung derselben von einander, dort wo sie vereint auftreten, bietet grosse Schwierigkeiten, weil die Siedepunkte dieser Körper sehr nahe nebeneinander liegen; es siedet nämlich das o-Kresol bei 188° C., das m-Kresol bei 201° C. und das p-Kresol bei 198° C. Aber es gelingt, jedes einzelne dieser Kresole auf synthetischem Wege durch Behandlung der entsprechenden Toluidine mit salpetriger Säure und darauffolgendem Kochen der angesäuerten Lösung mit Wasser zu gewinnen. Ueberdies erhält man das o-Kresol auch aus Kampfer, das m-Kresol aus Thymol und das p-Kresol aus der im Pferdeharn vorkommenden p-Kresylschwefelsäure.

Es würde zu weit führen, an dieser Stelle die Eigenschaften jedes einzelnen der isomeren Kresole zu schildern. Für die medicinische Anwendung wurde nur das Metakresol empfohlen.

Metakresol, $C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH & (1)\\ CH_3 & (3)\end{matrix}\right.$, Kresylsäure, Kresylol, Acidum cressylicum.

Das m-Kresol kommt mit o- und p-Kresol gemengt im schweren Steinkohlentheeröl vor; man erhält es unvermengt durch Erwärmen von Thymol mit Phosphorsäureanhydrid.

Metakresol ist eine farblose, bei 203° C. siedende, leicht ätzende Flüssigkeit von kreosotähnlichem Geruche. Es ist in Wasser schwer löslich, in Alkohol, Aether, Glycerin und Ammoniak leicht löslich. Die wässerige Lösung wird durch Eisenchlorid blauviolett bis blau gefärbt. Das Metakresol übertrifft die Carbolsäure als Antisepticum bedeutend und ist dabei 4mal weniger giftig als diese *(Delplanque)*.

Die Industrie suchte nach einer Verwerthung der in der Mutterlauge von der Darstellung der krystallisirten Carbolsäure vorkommenden isomeren Kresole, zunächst ohne dieselben irgend einem kostspieligen Reinigungsverfahren unterwerfen zu müssen. Als sogenannte 100procentige Carbolsäure gelangt eine rohe Carbolsäure in den Handel, welche lucus a non lucendo so gut wie gar keine Carbolsäure enthält, sondern in ihrer Hauptmasse ein Gemenge der eingangs erwähnten isomeren Kresole darstellt und welche ihren Desinfectionswerth eben diesem Gehalte an Kresolen verdankt. Jedoch sind die rohen Kresole direct nicht einmal zur Desinficirung von Aborten, Gruben, Fussböden u. s. w.

verwendbar, weil sie wegen ihres hohen specifischen Gewichtes sich mit den Dejecten sehr schwer mengen lassen. Erst nach vielen Versuchen gelang es der Industrie, die Kresole in Verbindungen zu überführen, durch welche ihre desinficirende Wirkung verwendbar wurde.

Die Kresolpräparate des Handels lassen sich zweckmässig in zwei Gruppen theilen: 1. Präparate, welche mit Wasser verdünnt eine milchige Flüssigkeit liefern; 2. welche mit Wasser verdünnt vollkommen klar bleiben.

Zu den Präparaten der I. Gruppe zählen: Creolin und Desinfectol.

I. Creolin. Die als *Artmann's* Creolin, als Creolin von *Pearson & Co.*, *Brockmann's* Creolin, Cresyl-*Jeyes*, *Jeyes'* Desinfectant in den Handel gebrachten Präparate werden sämmtlich aus dem schweren Steinkohlentheeröl, nachdem die Carbolsäure aus demselben entfernt wurde, bereitet. Nach Entfernung der Carbolsäure bleiben im Steinkohlentheeröl die Kresole, flüchtige Basen, Anilin und Pyridinbasen, ferner Kohlenwasserstoffe, darunter Naphthalin zurück. Das Gemenge dieser Stoffe wird nun unter Zusatz von Harz und Aetznatron in eine leicht emulgirbare Form übergeführt, in welcher die Kresole als leicht lösliches Kresolnatrium vorhanden sind, während die Kohlenwasserstoffe nur von der concentrirten Harzseifenlösung in Lösung gehalten werden. Verdünnt man das Gemenge mit Wasser, so scheiden sich die Kohlenwasserstoffe in feinen Tröpfchen aus, wodurch die Mischung das Aussehen einer Emulsion erhält.

In *Artmann's* Creolin sind die Kresole und die pyridinartigen Beimengungen in Sulfonsäuren verwandelt, welche bei Gegenwart von überschüssigem Alkali ebenfalls die Theerkohlenwasserstoffe gelöst halten, doch werden letztere auch aus dieser Lösung durch Verdünnen mit Wasser milchig abgeschieden.

Sämmtliche Creoline sind dicke, dunkelbraune alkalisch reagirende Flüssigkeiten von eigenthümlich theerähnlichem Geruche, welche beim Verdünnen mit Wasser eine milchähnliche, schwach alkalische Emulsion geben; erst nach längerem Stehen verliert die wässerige Mischung, nachdem die harzartigen Bestandtheile zu Boden gesunken, ihren Charakter als emulsionsartige Flüssigkeit; sie sind sämmtlich in Alkohol löslich.

In Deutschland ist in erster Linie *Artmann's* Creolin versucht worden. Nach *Eisenberg* zeigte sich das Creolin gegenüber den Dauerformen der Mikroorganismen viel wirksamer als die Carbolsäure. Stabsarzt *Behring* fand jedoch die antiseptische Wirkung des Creolins in eiweisshältigem

Nährsubstrat 3—4mal geringer als die der Carbolsäure. Sowohl bei äusserer als bei innerer Anwendung kann das Creolin, ähnlich wie die Carbolsäure, beim Menschen toxisch wirken. Es empfiehlt sich daher, bei der therapeutischen Anwendung dieses Mittels regelmässige Harnuntersuchungen vorzunehmen und dabei auf das Verhalten der präformirten Schwefelsäure und auf das Auftreten einer dunklen Färbung des Harns (freie Phenole) achtzugeben.

Zur Verwendung des Mittels bei feineren chirurgischen Operationen zeigte sich das Creolin bald unbrauchbar *(v. Esmarch, Roux, Kortüm, Späth)*. Zunächst hindert die Undurchsichtigkeit der Lösung das rasche Auffinden der Instrumente; die Handhabung mit den durch die seifenartige Solution berieselten Händen ist eine schwierige; die Emulsion überzieht die Instrumente mit einem harzigen Niederschlage und macht dieselben unbrauchbar; auf den Wundrändern verhindert dieser Niederschlag die Bildung linearer Narben. Als Vorzug des Creolins wurde hervorgehoben, dass es jauchende Wunden rasch desodorisirt und auch blutstillend wirkt.

Bei Rhinitis chronica war 1%ige Creolinlösung in Form von damit getränkten Wattetampons, bei Pharyngitis sicca das Auswischen der Regio pharyngea mit in solche Lösung getauchten Bäuschchen in kurzer Zeit sehr wirksam *(Pleskoff)*, bei Angina lacunaris Gurgelungen mit ¼—½procentiger Lösung, Nachspülen mit warmem Wasser, um das nach dem Gurgeln auftretende Brennen zu beheben *(Itzig)*. Gegen Diphtheritis Einpinselungen der 2procentigen Lösung, der hierzu dienende Pinsel muss ziemlich steif sein und wird bei jeder Pinselung gewechselt *(Tornatora)*.

Bei Augenleiden wirkt 1procentige Lösung bei Conjunctivitis catarrhalis gegen die Hyperämie der Bindehaut, nach 2—3 Tagen greift man wieder zur Lapislösung; bei Pannus trachomatosus war die Wirkung besonders günstig.

Bei acuten und chronischen Mittelohrentzündungen zeigten sich schwache Lösungen, 5—6—10 Tropfen auf ½ Liter lauwarmes Wasser, als Ausspritzungen und Durchspülung der Paukenhöhle gute Wirkung *(Purjesz, Eitelberg)*. Bei Blasenleiden Ausspülungen mit 1procentiger Lösung. Bei Ulcus molle 1—2procentige Lösung, auch in Verbindung mit Jodoform *(Busque)*.

Innerlich wurde Creolin von *V. Martini* bei Phthise und chronischer Bronchitis in Tagesgaben von 1·5—2·0 Grm. in Pillenform versucht und von den Kranken ohne auffällige Erfolge vertragen. *Hiller* empfahl das Creolin bei Meteorismus in Folge

von Störungen der Magenverdauung beim chronischen Dünn- und Dickdarmkatarrh, bei Darmatonie und Ileotyphus. Er gab es zumeist 3mal täglich in Gelatinekapseln zu 0·3—0·5—1·0 Grm. eine Stunde nach der Mahlzeit. *Maiss* gab in einem Falle von Enteritis einen Theelöffel voll Creolin mit einem Glase abgekochten und wieder abgekühlten Wassers vermischt und liess es vom Kranken im Laufe des Nachmittags successive austrinken. Die stinkenden Durchfälle wurden geruchlos, hörten auf und die Kranke erholte sich bald.

Intoxicationen mit Creolin wurden beobachtet nach Ausspülung von Uterus und Vagina mit einer 2procentigen Creolinlösung; nach heftigem Erbrechen und Schweiss trat plötzlich Collaps und Tod ein. Das Erbrochene und der Harn rochen intensiv nach Creolin, im Destillate jener wurde mit Bromwasser ein Niederschlag von Tribromphenol erhalten *(Rosin)*. Nach Umschlägen mit in 2procentige Creolinlösung getauchter Gaze trat scharlachartiges Exanthem auf, gleichzeitig war der Harn dunkel gefärbt *(Cramer)*. Nach Ausspülung einer Blase bei blutendem Zottencarcinom folgten Schüttelfrost, Temperatur 40·5° C., Dyspnoe und baldige Erholung auf Analepticis *(Cramer)*.

Bei einer Vergiftung durch innerliche Einnahme von Creolin (3 Irre circa 70 Grm.) genasen sämmtliche Patienten, nachdem rechtzeitig die Magenausspülung angewendet wurde.

Bei Kindern trat schon nach äusserlicher Anwendung selbst 1 pro Mille hältiger Lösungen von Creolin ein mit Fieber einhergehendes Ekzem auf, welches von der Verbandstelle den Ausgang nahm *(J. Wakez)*.

Bei uns wurde das Creolin dort, wo es therapeutisch indicirt erscheint, bald von den im Wasser klar löslichen Kresol-Präparaten verdrängt.

Immerhin dient es noch zur Desinfection von Fussböden, Aborten, Ställen als 5—10procentige Lösung in Verdünnung mit Wasser.

Literatur: *Esmarch*, Centralbl. f. Bacteriol. u. Parasitenkunde. 1887, II. — *Fröhner*, Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Thierhk. XIII, pag. 341. — *O. Liebreich*, Therap. Monatsh. 1887, pag. 442. — *M. Kortüm*, Berliner klin. Wochenschr. 1887, 40. — *Eitelberg*, Wiener med. Presse. 1888, 13. — *Eisenberg*, Wiener med. Wochenschr. 1888, 17, 18, 19. — *F. Späth*, Münchener med. Wochenschr. 1888, 4. — *V. Martini*, Boll. delle scienze med. di Siena. 1888. — *Hiller*, Deutsche med. Wochenschr. 1888, 27. — *Benzoldt*, Münchener med. Wochenschr. 1888, 32. — *Baumm*, Centralbl. f. Gyn. 1888, 20. — *Born*, Ibid. — *M. Pleskoff*, Therap. Monatsh. 1888, pag. 460. — *Behring*, Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1888, 8. — *H. Rosin*, Therap. Monatsh. 1888, 280. — *M. Kortüm*, Therap. Monatsh. 1888, 572. — *van Ackeren*, Berliner klin. Wochenschr. 1888. — *H. Cramer*, Ibid. 434. — *Plenio*, Ibid. 1889, 23. — *E. Mergl*, Orvosi heti szemle. 1888, 64. — *J. Purjesz*, Gyógyászat. 1888, 51. —

J. Wacker, Therap. Monatsh. 1889, 264. — *Roux*, Revue méd. de la Suisse romande. 1889, 6. — *Schlesinger*, Wiener med. Presse. 1889, 36. — *J. Dinter*. Therap. Monatsh. 1889, 578. — *Th. Weyl*, Zeitschr. f. Hygiene. 1889, 151. — *A. Henle*, Arch. f. Hygiene. IX, pag. 188. — *J. Busque* (Pelotas, Brasilien), Behandlung des Ulcus molle mit Creolin. Bull. gén. de thérap. 1890, 26. — *Dr. Maiss*, Zum innerlichen Gebrauch des Creolins. Berliner klin. Wochenschr. 1894, Nr. 30.

2. Desinfectol (von *Löwenstein* in Rostock dargestellt), ein durch Alkali löslich gemachtes Gemisch von Theerkohlenwasserstoffen und Rohkresolen, welches als wirksame Bestandtheile Harzseifen, die Natriumverbindungen der Kresole und Kohlenwasserstoffe enthält. Es ist eine dunkelbraune Flüssigkeit, welche mit Wasser ein milchigtrübes Liquidum gibt und in gleicher Weise wie Creolin zur Desinfection dient.

Eine 5%ige Desinfectolemulsion ist im Stande, ein gleiches Volumen dünnbreiiger Fäcalien innerhalb 18 Stunden völlig zu desinficiren. Typhusbacillen scheinen schon durch eine 2%ige Desinfectolemulsion abgetödtet zu werden. Die 10%ige Emulsion vermag das gleiche Volumen dünnbreiiger Fäces bereits durch viertelstündige Einwirkung, die doppelte Menge in 18 Stunden vollständig zu desinficiren. Es besitzt keine ätzenden Eigenschaften.

In ½—1%iger Emulsion wurde es von *Gies* auf seiner chirurgischen Poliklinik und von *Rothe* bei Ohrenkrankheiten mit günstigem Erfolge versucht.

Literatur: *Beselin*, Ueber das Desinfectol und dessen desinficirende Wirkung auf Fäcalien. Centralbl. f. Bacteriologie und Parasitenkunde. 1890, Band VII, Nr. 12.

Die zur II. Gruppe zählenden Kresolpräparate enthalten die Kresole durch verschiedene Substanzen gelöst, sind aber frei von Theerkohlenwasserstoffen und bleiben wegen dieses letzteren Umstandes bei der Verdünnung mit Wasser vollkommen klar. Sie sind:

1. Sapocarbol. Es wird aus roher Carbolsäure und Kaliseife dargestellt und enthält die Kresole durch Seifen in Lösung gehalten. Bräunlichgelbe nach Carbolsäure riechende Flüssigkeit, die mit Wasser eine klare Lösung gibt, sie kommt in zwei Sorten 00 und 01 in den Handel, von denen die reinere 00 weniger Pyridinbasen enthält. Es wurde als Antisepticum und Desinficiens empfohlen, jedoch in der Praxis bald durch das Lysol verdrängt.

2. Lysol. Das Lysol ist eine braune, klare, dicke (ölartige) Flüssigkeit vom specifischen Gewicht 1·038—1·042, riecht aromatisch theerartig und bleibt, mit Wasser vermischt, vollkommen klar. Rothes

Lackmuspapier wird damit gebläut, doch enthält das Präparat nach *Engler's* Untersuchungen keine Spur von freiem Alkali, ist also als Lösung von Theerölen in neutraler Seife zu betrachten. Die in dem Lysol enthaltenen Phenole bestehen fast ausschliesslich aus Kresolen.

Es wird durch Erhitzen eines Gemenges von Fett, Theerölen, beziehungsweise roher Carbolsäure, Harzen mit einer entsprechenden Menge von Alkali in einem geschlossenen Gefässe und mehrstündiges Kochen am Rückflusskühler mit oder ohne Alkoholzusatz dargestellt. Nach dem Abkühlen entsteht eine Masse, im Wesentlichen ein Gemisch der Rohkresole, mit Fett- und Harzseifen, welche sich in Wasser in jedem beliebigen Verhältnisse klar löst. Auch die Consistenz des Präparates kann von der einer dicken ölartigen Flüssigkeit bis zu der einer dicken Schmierseife variiren.

Nach *Gerlach* und *Schottelius* übertrifft das Lysol an antibacterieller Wirkung sowohl die Carbolsäure, als das Creolin. Eine 0·3procentige Lösung tödtet in 20—30 Secunden alle Mikroorganismen, die bei der Wundbehandlung in Frage kommen. In den Versuchen von *Pohl* genügte ein $^1/_8$—$^2/_8$procentiger Lysolgehalt, um eine Impfung mit Bac. pyocyaneus, Strept. pyogenes und Bac. anthrac. unschädlich zu machen, beziehungsweise auf frischem Nährboden gezüchtete, üppige Culturen jener Mikroorganismen abzutödten.

Nach *Maas* beträgt die toxische Dosis des Lysols für Kaninchen 2·45 Grm. pro Kilo Körpergewicht, was für den Menschen circa 100 Grm. ergäbe. In geringen Dosen zeigte Lysol bei der Application subcutan oder durch Höhlenwunden oder durch den Magen keinerlei schädliche Wirkung. Letale Dosen verändern die Stärke der Contractionen und den Rhythmus des Herzens, wodurch wieder Respirationsstörungen bedingt werden; auf das Nervensystem wirkt das Lysol (bei Fröschen) lähmend, die Veränderungen spielen sich hauptsächlich in dem peripheren Nervensystem ab, doch bleiben auch die centralen Organe nicht verschont; der Verdauungstractus des Hundes zeigte sich selbst Dosen von 4 Grm. pro Tag (20 Tage lang) gegenüber für unangreifbar. Bei subcutaner Applieation starker (10procentiger) Lösungen traten locale Aetzwirkungen ein, schwache Lösungen hinterliessen keine locale Störung. In Leber und Niere bestanden normale Verhältnisse, nur bei lange fortgesetzter Einverleibung traten leichte Hämorrhagien und Zelldegenerationen auf. Kaninchen ertrugen 14 Tage hindurch tägliche Injectionen von 2 Grm.

Eine sehr ausgebreitete Anwendung findet Lysol für die Zwecke der Grobdesinfection in 1—2procentiger Lösung.

Zur Wundbehandlung wird eine 1procentige, zu Ausspülungen von Körperhöhlen eine $^1/_2$procentige, zum Desinficiren der Instrumente und Waschen der Hände eine 2—3procentige Lösung empfohlen.

In der Gynäkologie und Geburtshilfe dienen Lösungen von 1—2 Procent zur äusseren Desinfection, $^1/_2$pro-

centige zur Berieselung bei Operationen an der Vagina und Portio und ¹/₃procentige zur Reinigung der Peritonealhöhle bei Laparotomien; zur Aufbewahrung der Seide und des Catgut wurde 5- und 2procentige Lösung, für die Instrumente die letztere verwandt. Bei inoperablen Carcinomen wirkte es in 5procentiger Lösung und als 5procentige Gaze desodorirend und granulationsbefördernd. Auch für die Hebammenpraxis ist es geeignet, zumal es die Hand schlüpfrig, also Oel und Vaselin überflüssig macht. Toxische Einwirkungen kamen auch bei Freilegung des Gehirns nach Schädelfracturen, nach intrauterinen Ausspülungen bei inficirten Wöchnerinnen nicht zur Beobachtung *(Michelsen, Cramer, Wehmer, Ad. Pée, Rossa)*.

Die Anwendung des Lysols bei innerlichen Krankheiten empfiehlt *Maas* wegen der hervorragenden antizymotischen Wirkung des Mittels bei seiner geringen Giftigkeit. Die interne Sterilisirung des Darmcanals durch dasselbe wird durch das Verschwinden des Indicans aus dem Urin in Folge der Anwendung dargethan. Weder der Stoffwechsel, noch die Nieren oder Leber werden durch medicamentöse Dosen des Lysols schädlich beeinflusst. *Maas* empfiehlt das Mittel wegen seiner desinficirenden und adstringirenden Eigenschaften, in erster Linie bei acuten und chronischen Magen- und Darmkatarrhen, Kinderdiarrhoen, Darmtuberculose, Typhus, ferner bei Nierenaffectionen, Pyelonephritis. *van der Goltz* gab es als Antipyreticum Kindern von 1, 5 und 7 Jahren, in Form einer Mischung von 5 Th. Lysol auf 10 Th. Sherry, je 3, 5 und 10 Tropfen täglich.

Intoxicationen mit Lysol wurden bei der Application von reinem unverdünnten Lysol auf die Haut in Form von Umschlägen bei einem Kinde und in Form von Einpinselungen gegen Krätze bei einem kräftigen Knechte beobachtet.

Im ersten Falle sank das Kind plötzlich um und blieb leblos liegen. Im zweiten Falle fiel der Knecht um, bekam heftige allgemeine Krämpfe. An den gepinselten Stellen hing die Oberhaut in Fetzen herunter. Das Lysol wurde rasch abgewaschen und man machte Umschläge mit Borvaselin, der Urin enthielt 2 Tage hindurch mässige Mengen Eiweiss, der Knecht erholte sich recht schnell. Es dürften ungefähr 20 Grm. Lysol aufgepinselt worden sein *(Reich)*.

Als Vergiftungen nach innerlichem Gebrauch von Lysol sind folgende zu erwähnen, die sämmtlich günstig verliefen.

Eine Wöchnerin nahm irrthümlicher Weise 2—3 Grm. Lysol. purum ein. Ausser Brennen im Halse wurde über gar keine Beschwerden geklagt (*Potjan*). In einem anderen Falle wurde ein Krankenträger, der aus einer Flasche einen tüchtigen Schluck Lysol nahm, nach einer Viertelstunde bewusstlos; tiefes Coma, Cyanose, unfühlbarer Puls, langsame Athmung. Es wurden Magenausspülungen gemacht, nach 5 Stunden stellte sich das Bewusstsein ein. In diesem Falle waren nur Erscheinungen von Reizung des Nervenapparates vorhanden. Die Vergiftung verlief ohne Folgen (*Wilmans*). In dem von *R. Drews* mitgetheilten Falle trat auch bei einem 4jährigen Knaben, der auf leerem Magen circa 25 Grm. getrunken hatte, nur vorübergehende Reizung des Nervensystems auf, nach einer sorgfaltigen Magenspülung wurden schon nach einer halben Stunde Puls und Athmung normal und die Cyanose verschwand. In gleicher Weise verlief ein von *Dr. Friedeberg* mitgetheilter Fall von Intoxication bei einem Kinde, welches 10 Grm. Lysolum purum genommen hatte.

Als Nachtheile des Lysols werden die durch die seifenartige Beschaffenheit der Lösung entstehende Schlüpfrigkeit der Instrumente, die häufig ihre Umwicklung mit Gaze nothwendig macht, die Herabsetzung des Tastgefühls bei längerem Gebrauche 1procentiger Lösung und das anfangs auftretende Brennen bei Irrigationen angeführt. Nach Application von 2procentigen Lysollösungen wurde das Auftreten von localer Urticaria und von Ekzem beobachtet (*Rossa*).

Dosirung. Innerlich: Erwachsenen 0·05—0·5 Grm. 2- bis 3mal täglich in Form von verzuckerten Pillen. Mixturen des Lysols mit Aq. menthae pip., Milch als Vehikel, auch ein fabriksmässig dargestelltes Lysolselterswasser werden nicht gerne genommen. Aeusserlich als Gurgelwasser in einer Lösung von 0·5 : 100·0 Aq. menth. pip. Als Nasenausspülung, gegen Gonorrhoe in 1procentiger wässeriger Lösung, zu Handbädern 1—2 Esslöffel Lysol. purum auf 2 Liter warmen Wassers. Bezüglich der Anwendung in der Chirurgie und in der Gynäkologie s. oben.

Literatur: *Engler*, Zusammensetzung des Lysols. Pharm. Centralh. 1890, pag. 453. — *L. v. Gerlach*, Ein neues Desinfectionsmittel. Wiener med. Presse. 1890, Nr. 21. — *Schottelius*, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung einiger Theerproducte. Münchener med. Wochenschr. 1890, Nr. 19 und 20. — *Cramer* und *Wehmer*, Ueber die Anwendung des Lysols in der Praxis. Berliner klin. Wochenschr. 1890, Nr. 52. — *Michelsen*, Anwendung des Lysols in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Centralbl. f. Gyn. 1891, Nr. 1. — *Adolf Pée*, Ueber Ichthyol und Lysol in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 44. — *Fr. Reich*, Giftwirkung des Lysolum purum.

Therap. Monatsh. 1892, pag. 677. — *Pohl,* Beiträge zur Kenntniss der desinficirenden Eigenschaften des Lysols. Inaug.-Dissert., Erlangen 1892. — *van der Goltz,* The internal use and dosage of lysol. Med. Record. 24. September 1892. — *H. Potjan,* Ist Lysol giftig? Ibidem, pag. 678. — *Wilmans,* Vergiftungserscheinungen durch Lysol. Deutsche med. Wochenschr. 1873, Nr. 14. — *R. Sandau,* Ist Lysol giftig? Ibidem. — *E. Rossa,* Lysol in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Wiener klin. Wochenschr. 1893, Nr. 24. — *Richard Drews*, Ist Lysol giftig? Therap. Monatsh. 1893, pag. 522. — *Dr. Friedeberg,* Ueber Intoxicationen durch Lysol und Carbolsäure. Centralbl. f. innere Med. 1894, Nr. 9. — *Maas*, Experimentelle Untersuchungen zur Kenntniss der Wirkungen des Lysols in physiologischer und pathologisch-anatomischer Beziehung. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. LII, Heft 5 und 6. — *Maas,* Studien über die therapeutische Verwendbarkeit des Lysols in der inneren Medicin. Ibidem. — *Maas,* Ueber die therapeutische Verwendbarkeit des Lysols in der internen Medicin. Vortrag im ärztlichen Vereine zu Freiburg. Berliner klin. Wochenschr. 1894, Nr. 19. — *Metterhausen,* Behandlung des Panaritium mit Lysol-Handbädern. Zeitschr. f. ärztl. Landpraxis. 1894, Nr. 5.

3. Kresolsaponat. Ein von *Burkhardt* im Verein mit *Damköhler* dargestelltes, dem Lysol in seiner Zusammensetzung nahestehendes Präparat.

Reine Kaliseife wird auf dem Wasserbade verflüchtigt und mit der gleichen Menge roher Carbolsäure gemischt. Es tritt beim Erwärmen unter Ausscheidung harziger Substanzen Lösung ein, die auch beim Versetzen mit destillirtem Wasser bestehen bleibt. (Kalkhaltiges Wasser scheidet Flocken von Kalkseife aus.) Dieses Kresolsaponat soll dem Lysol gleichwerthig, im Preise billiger sein und von jedem Apotheker dargestellt werden können. Ein Product von einer bestimmten einheitlichen Zusammensetzung wird auch auf diesem Wege nicht erhalten, weil eben eine so complicirte Flüssigkeit, wie die rohe Carbolsäure, die doch den Ausgangspunkt der Darstellung bildet, keineswegs stets mit gleicher Zusammensetzung in den Handel kommt. (S. Trikresol.)

4. Solveol. *Hueppe* benannte als Solveol Lösungen, welche Kresol (d. h. die drei isomeren Kresole) durch kresotinsaures Natrium in eine neutral mit Wasser mischbare Lösung gebracht, enthalten. Nach *Buttersack* verhindert eine Solveollösung von 0·09 Procent Kresolgehalt die Entwicklung der Milzbrandsporen. Nach *Hueppe* und *Hammer* wirkt eine 0·5 Procent kresolhaltige Solveollösung ebenso stark antiseptisch wie die 5procentige Carbolsäure. Während Sublimat, Lysol und Creolin nur mit destillirtem Wasser gelöst werden dürfen, mit kalkhaltigem Wasser dagegen Niederschläge erzeugen, gibt das Solveol auch mit letzterem eine klare Lösung. Es enthalten 37 Ccm. Solveol = 42 Grm. constant 10 Grm. Kresol. Zur Her-

stellung der starken Solveollösung schüttet man 37 Ccm. Solveol unter Umrühren zu 2 Liter Wasser. Die erhaltene 0·5procentige Lösung ersetzt in der Chirurgie die 2—5procentige Carbollösung. Auf der äusseren Haut erzeugt die Lösung keinerlei Empfindung (nur die Fingerspitzen werden bei längerer Berührung ähnlich beeinflusst wie durch Carbolsäure, aber nur andeutungsweise); auf der entzündeten Haut, sowie auf den Schleimhäuten von Mund, Nase, Rachen, Blase und Scheide wirkt sie mässig brennend. Auf empfindlichen Schleimhäuten, auf der entzündeten Conjunctiva und Urethra dürfen nur 0·25procentige Lösungen angewendet werden. *Hiller* fand die $^1/_2$procentige Lösung besonders bei Ozaena in Form von mit der Lösung getränkten Wattetampons, ferner bei fauliger Cystitis, ebenso bei Empyem besonders wirksam. Er hält überdies die 0·25procentige schwache Solveollösung auch für die geburtshilfliche und gynäkologische Praxis für sehr geeignet und ebenso für die chirurgische Praxis am Lande und im Kriege.

Innerlich wurde das Solveol von *Hillebrecht* zur Behandlung der Scrophulose und Tuberculose versucht. Das im Solveol gelöste Kresol soll wie Kreosot wirken, und zwar soll 1 Grm. Solveol in der Wirkung 2·5 Grm. Kreosot gleichkommen. Da nun das Solveol vom Organismus in Dosen von 4·5—7·5 Grm pro die vertragen wird, andererseits nach der Berechnung *Hillebrecht's* 4 Grm. Solveol in ihrer das Blut desinficirenden Wirkung 10 Grm. Carbolsäure entsprechen sollen, wäre die Heilwirkung des Solveols erklärlich. Gastroenteritis und Magenentzündungen wurden bis jetzt nicht beobachtet. (Aerztl. Rundschau. 1894, 29.)

Literatur: *F. Hueppe*, Ueber Kresole als Desinfectionsmittel. Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 45. — Idem, Ueber wasserlösliche Kresole in der operativen Medicin und Desinfectionspraxis. Ibidem, 1893, Nr. 21. — *H. Hammer*, Ueber die desinficirende Wirkung der Kresole. Arch. f. Hygiene. Bd. XII und XIV. — *A. Hiller*, Einige Erfahrungen über Solveol als Antisepticum. Deutsche med. Wochenschr. 1892, Nr. 37.

5. Solutol nennt *Hueppe* Lösungen von Kresol in Kresolnatrium. Trägt man Kresol im Ueberschuss in Natronlauge ein, so bildet sich Kresolnatrium, in welchem sich der Ueberschuss von Kresol auflöst. Die Lösungen reagiren alkalisch. 2procentige Lösungen tödten Milzbrandsporen und Rotzbacillen in kurzer Zeit. Für die grobe Desinfectionspraxis genügt ein aus Rohkresolen hergestelltes Solutol.

Literatur: siehe bei Solveol.

6. Trikresol. Kresole. Die brauchbaren Eigenschaften des Lysols als Desinficiens wurden naturgemäss durch die Inconstanz seiner Zusammensetzung ungünstig beeinflusst.

Nachdem es jedoch der chemischen Industrie endlich gelungen ist, die drei isomeren Kresole zusammen chemisch rein darzustellen, ist der Vorschlag *Liebreich's*, von nun an statt jener Präparate, welche die rohe Carbolsäure gerade wegen ihres Gehaltes an Kresolen zum Ausgangspunkte nehmen, die nunmehr rein dargestellten Kresole selbst zur Bereitung der auf die Wirkung dieser beruhenden Präparate zu verwerthen, gewiss berechtigt.

Die Reindarstellung der Kresole ergab auch, dass dieselben gar nicht besonderer Lösungsmittel zur Erzielung wässerigen Lösungen bedürfen. Sie lösen sich zu 2·0—2·5 Procent in Wasser gewöhnlicher Temperatur. Unlöslich sind die Kresole nämlich nur, wenn sie mit Kohlenwasserstoffen, flüssigen und festen, wie z. B. mit dem Naphtalin, verunreinigt sind, wie es bei der sogenannten 100procentigen Carbolsäure eben der Fall ist. Nach *M. Gruber* dürfte eine 1procentige wässerige Kresollösung den Anforderungen der Chirurgen entsprechen. Mit diesen Kresolen lassen sich dann alle wasserlöslichen Kresolpräparate, und zwar in constanter Zusammensetzung leicht darstellen. So verordnet man z. B. an Stelle des Lysols zweckmässig *Rp. Trikresoli 50·0, Saponis kalini Ph. G. III 35·0, Aq. dest. 15·0.* 2 Ccm. dieser Lösung enthalten 1 Ccm. Trikresol. Setzt man nun 20 Ccm. zu einem Liter Wasser, so hat man z. B. eine 2procentige Lösung. Wird die Schlüpfrigkeit der Lösung nicht gewünscht, so kann man den Seifengehalt beliebig durch Wasser ersetzen.

Literatur: *O. Liebreich*, Die Darstellung der Kresole (Trikresol) als Desinfectionsmittel für chirurgische und hygienische Zwecke. Therap. Monatsh. 1894, pag. 25.

7. **Enterokresol** nennt *A. Hiller* eine Kresol-Oel-Seifelösung, in welcher die zwischen 185° und 205° übergehenden Destillationsproducte des Theers — welche, nach ihrem Siedepunkte zu urtheilen, dem oben erwähnten Trikresol nahe zu stehen scheinen, sich jedoch in Wasser nicht lösen — durch Zusammenstellung mit einem festen Oele (Oliven-, Ricinusöl) und Seife (Harz- und Kaliseife) klar gelöst enthalten sind. Diese Lösung liefert mit Wasser unter leichtem Umschütteln zumal bei Körperwärme eine Emulsion, welche nach Zusatz von Galle und Pankreassaft, also im Darmcanal, noch

vollständiger wird. Nach *Hiller* wirkt das Enterokresol auf die *Koch*'schen und *Prior-Finkler*'schen Cholerabacillen, so wie auf Typhusbacillen sehr energisch. Die Versuche am Krankenbette ergaben, dass ein Gehalt von 0·3 Kresol im Darminhalt vollkommen hinreicht, um Gährung und Eiweissfäulniss zu verhindern; zur wirksamen antibacillären Behandlung des Typhus ist ein Gehalt von 0·25 nothwendig. Es eignen sich die Kresole zur Desinfection des Darmcanals besonders deshalb, weil sie in Wasser unlöslich sind, sie lösen sich nur in starken Alkalien, Seifen und in bestimmten Salzlösungen. Da nun der Darmsaft schwach alkalisch ist und im Darminhalt Seifen vorkommen, so wird nur eine geringe Menge der Kresole gelöst und resorbirt, überdies sollen die Kresole auch, so weit bekannt, mit dem Nahrungsgemisch keine Verbindungen eingehen. In der Verdünnung von 0·5% wirken sie auf die Darmschleimhaut schwach reizend ein; Dosen von 1·5—2·0 pro Tag, mehrere Tage hindurch in den Darmcanal eingeführt, riefen keine Vergiftungserscheinungen hervor.

Zur Behandlung des Typhus mittelst Enterokresol sollen die Kranken so früh als möglich in Behandlung kommen und so schnell als möglich auf die wirksame Dosis, Tagesdosis von 1·2 Grm. Kresol, gebracht werden. In schweren Fällen müssen auch des Nachts 0·8—1·2 Kresol gereicht werden. Der Einfluss des Mittels auf den Verlauf des Typhus ist deutlich erkennbar. Das Enterokresol wird in Gelatinekapseln verabreicht, welche mit 0·3 Ccm. Inhalt ungefähr 0·1 Grm. Kresol enthalten, es müssen also, um die oben erwähnten Kresolmengen einzuführen, 3mal täglich 4, beziehungsweise des Nachts 2—3mal 4 Kapseln verabfolgt werden.

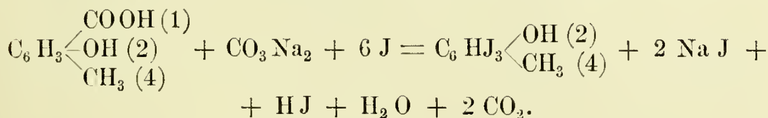
Literatur: *A. Hiller* (Breslau), Ueber Darmdesinfection und ihren Einfluss auf den Verlauf des Ileotyphus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXV, H. 3 und 4.

Losophan, $C_6HJ_3<{OH\,(2) \atop CH_3\,(4)}$, Trijodmetakresol.

Metakresoltrijodid, Losophanum.

Diese 80 Procent Jod hältige Verbindung wurde von *E. Saalfeld* zu dermato-therapeutischen Zwecken empfohlen. Da sie auf der schon entzündeten Haut, die entzündliche Reizung steigernd, einwirkt, ist ihre Anwendung hauptsächlich auf chronische Hautkrankheiten beschränkt.

Das Losophan ist nach seiner chemischen Constitution ein Metakresol, in welchem 3 H-Atome des Benzolkernes durch Jod substituirt sind. Durch directe Jodirung des Metakresols konnte die Verbindung bisher nicht erhalten werden; man geht vielmehr von der o-Oxy-p-Toluylsäure $C_6H_3 . COOH . OH . CH_3$ (1 : 2 : 4) aus. Lässt man nämlich Brom oder Jod auf gewisse aromatische Carbonsäuren einwirken, so wird die Carboxylgruppe durch die Halogene verdrängt, dabei wird Kohlensäure frei. Jod reagirt in dieser Weise, jedoch nur, wenn auf 1 Mol. Carbonsäure 1 Mol. Natriumcarbonat vorhanden ist. Demgemäss dürfte die Bildung des Trijodmetakresols nach folgender Gleichung verlaufen:



$$C_6H_3 \begin{cases} COOH\,(1) \\ OH\,(2) \\ CH_3\,(4) \end{cases} + CO_3Na_2 + 6\,J = C_6HJ_3 \begin{cases} OH\,(2) \\ CH_3\,(4) \end{cases} + 2\,Na\,J + HJ + H_2O + 2\,CO_2.$$

Darstellung. (Durch Patent geschützt.) Man löst 1·62 Kgrm. o-Oxy-p-Toluylsäure unter Zusatz von 1·06 Kgrm. Natriumcarbonat in 1500 Kgrm. Wasser und fügt unter Umrühren langsam eine Lösung von 7162 Kgrm. Jod in Jodkali und 30 Kgrm. Wasser hinzu. Nach 24stündigem Stehen ist das Trijodmetakresol abgeschieden und wird alsdann gewaschen und aus Alkohol umkrystallisirt.

Das Metakresoltrijodid bildet farblose Krystallnadeln mit 78·39 Procent Jodgehalt, deren Schmelzpunkt 121·5° C., unlöslich in Wasser, in Alkohol schwer, in Aether, Benzol, Chloroform leicht

löslich. In der Wärme wird es auch von fetten Oelen gelöst, in verdünnter Natronlauge löst es sich ohne Veränderung auf, durch concentrirte Kalilösung wird es zu einem grünlich schwarzen, amorphen Körper verwandelt, der in Alkohol unlöslich ist.

Die Prüfung auf Reinheit berücksichtigt zunächst die obenerwähnten physikalischen Eigenschaften; das Präparat darf beim Verbrennen keine Asche zurücklassen; es darf ferner keine freien Phenole enthalten: Werden 0·2 Grm. mit 20 Ccm. Wasser ausgezogen, dann darf das Filtrat durch Eisenchlorid nicht blau oder violett gefärbt werden.

Nach *E. Saalfeld* war das Losophan von günstigem Einfluss bei den am häufigsten vorkommenden Dermatomykosen, dem Herpes tonsurans und der Pityriasis versicolor und den durch Epizoen bedingten Erkrankungen; ausserdem wurden Erfolge erzielt bei der Behandlung von Prurigo, in einigen Fällen von chronischen infiltrirten Ekzemen, Sycosis vulgaris, Acne vulgaris und rosacea. Bei einigen Fällen von idiopathischem Pruritus cutaneus war eine geringe juckmildernde, palliative Wirkung vorhanden; ohne jeglichen Erfolg war das Mittel bei Behandlung der Psoriasis vulgaris und bei syphilitischen Primäraffectionen. Die secretverringernde Wirkung desselben in Form eines Streupulvers ist nicht bedeutend und steht der anderer gebräuchlicher Mittel nach. Auf die entzündete Haut (bei Ekzem, auch bei Sykosis) wirkt das Mittel sehr heftig ein, so dass es mehrfach ausgesetzt werden musste.

Die Erfahrungen von *Felix Descottes* stimmen im Wesentlichen mit denen *Saalfeld's* überein. Doch erhielt Letzterer überdies gute Erfolge bei syphilitischen Schankern, indem er das Losophan rein in Pulverform 1mal täglich aufstreute, gegenüber *Saalfeld,* der nur 1—2procentige Pulvermischung verwendete; es trat rasche Vernarbung ein. Bei Folliculitis faciei wurde nach Ausschabung und nach Aufpuderung von Losophan Heilung erzielt, während Umschläge einer 8procentigen Lösung des Mittels in Süssmandelöl ohne Wirkung waren. Bei Lichen simplex circumscriptum wurde durch Application von 5- und 10procentiger Losophansalbe das lästige Jucken gehoben. Doch wurde die Affection nur wenig beeinflusst. Ein juckendes Ekzem am Oberschenkel wurde mit 2procentiger Salbe geheilt. In

Fällen von Pruritus ani und Pruritus vulvae, in denen andere Mittel vergebens angewendet wurden, erreichte *Waugh* mit der Salbe dauernde Heilung

Dosirung. Aeusserlich als reines Pulver oder als 1—2procentiges Pulver; mit Traumaticin 1 : 10, als 1—3—5procentige spirituöse Lösung, als 5—10—20procentige Salbe.

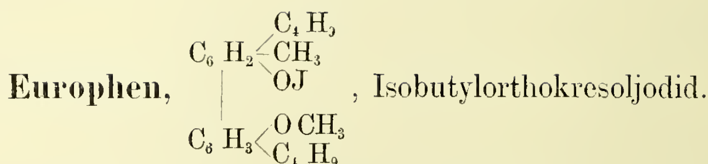
Rp. Losophan 1·0—2·0
Spiritus 70·0
Aq. dest. 25·0
D. S. Aeusserlich zum Pinseln.

Rp. Losophani 0·5—5·0
Vaselini 50·0
D. S. Aeusserlich.

Rp. Losophani 3·0 (5·0)
solve in
Spiritus 32·5
Ol. Ricini 7·5
Aq. dest. 7·0 (5·0)
M. D. S. Aeusserlich.
Bei Prurigo, Bartflechte, Ekzem etc.

Rp. Losophani 10·0
solve in
Ol. Olivarum 20·0
adde
Lanolini (Adip. suill.)
q. s. ad 100·0
M. D. S. Zum Einreiben.
Bei Scabies. *Saalfeld.*

Literatur: *E. Saalfeld,* Ueber Losophan. Therap. Monatsh. 1892, pag. 544. — *Felix Descottes,* Étude sur le Losophan. Thèse de Paris. 1893. Therap. Monatsh. 1893, pag. 368. — *Dr. Waugh,* Losophan gegen Pruritus. Times and Register. 1893, 3. Juni; Therap. Monatsh. 1893, pag. 472.

Europhen,  , Isobutylorthokresoljodid.

Das Europhen, von den Farbenfabriken vorm. *F. Bayer & Co.* nach einem patentirten Verfahren dargestellt, wurde von *Siebel* und von *Eichhoff* wegen seines Gehaltes an Jod und der Fähigkeit, dasselbe im Contact mit alkalischen Flüssigkeiten bei Körperwärme abzuspalten, als Ersatzmittel des Jodoforms empfohlen, vor dem es die Vorzüge der Geruchlosigkeit und der sehr geringen Toxicität hat.

Es wird durch Einwirkung von Jodjodkalium auf eine alkalische Lösung von Isobutylorthokresol erhalten.

Es bildet ein feines gelbes Pulver, harzig beim Anfassen, in Wasser unlöslich, leicht löslich in Alkohol, Aether, Chloroform und Oel, ferner in Collodium und Traumaticin; es enthält 28·1 Procent Jod. In trockenem Zustand ist das Europhen an der Luft beständig, mit Wasser bis etwa 70° erwärmt liefert es freies Jod, gibt aber auch im Contact mit Feuchtigkeit bereits bei gewöhnlicher Temperatur geringe Mengen Jod ab.

Nach *Siebel's* Versuchen ist die antibacterielle Wirkung des Europhens nach ihrer Intensität dem Jodoform vollkommen analog; in Bezug auf das specifische Gewicht des Europhens, welches 5mal geringer als das des Jodoforms ist, wonach man zur Ueberpulverung einer Fläche, für die gleiche Dicke 5mal weniger Substanz braucht, scheint die antibacterielle Leistung des Europhens sogar grösser als die des Jodoforms. Auch vermag eine mit Süssmandelöl hergestellte 5procentige filtrirte Europhenlösung in gleicher Weise wie das Jodoform die Secretion bei frischen Flächenwunden aufzuheben und die Eiterung zu verhindern. *Christmann* fand, dass Europhen überall da auf Tuberkelbacillen vernichtend einwirkt, wo es sich unter Verhältnissen befindet, unter welchen Jod abgespalten wird. Wenn auch das Europhen, wie *O. Vulpius* an Thierver-

suchen zeigte, weniger giftig ist wie Jodoform, so darf man ein völliges Fehlen toxischer Eigenschaften doch nicht annehmen. In einem Falle verursachte ein Verband mit 2procentiger Europhensalbe nach dreitägigem Liegen eine blasige Abhebung der darunterliegenden Haut. Das feine Pulver lässt sich über ausgedehnte Wundflächen, wie schon erwähnt, ohne grossen Materialverbrauch sehr gut vertheilen; nur zuweilen bildet es wie das Jodoform harte Krusten; doch ist dies durch Verwendung einer 1—2procentigen Salbe leicht zu umgehen.

Eichhoff, der das Mittel zuerst bei Syphilis, bei parasitärem Ekzem, Ulcus molle, Gonorrhoe, Favus, Scrophuloderma, Lupus exulcerans in Form von subcutanen Injectionen einer öligen Lösung, auch als Streupulver unvermischt und in Form von Salben versuchte, gelangte nach reichlichen Erfahrungen zu dem Schlusse, dass die subcutane Anwendung des Europhens gegen Syphilis mit vielen Nachtheilen verbunden ist und dass überdies Recidive früher auftreten als bei anderer Behandlung. Hingegen war das Aufstreuen des Europhens in Pulverform in dünner Lage auf das gereinigte Geschwür von sehr gutem Erfolge bei Ulcus molle, Ulcus cruris und bei breiten Condylomen; bei Scrophuloderma und Lupus exulcerans war Europhen theils in Pulverform, theils in 1—3procentiger Salbe ebenfalls von guter Wirkung; Erosionen und Ulcerationen der Portio vaginalis uteri heilten rasch nach 2mal täglichem Aufpudern von Europhen oder Auflegen eines mit Europhen armirten Wattetampons. Bei Psoriasis und Favus, sowie bei parasitären Hautkrankheiten überhaupt, ist das Mittel nicht angezeigt; hingegen wirkt es günstig bei nässendem Ekzem. Auch *Nolda* und *Kopp* hatten günstige Erfolge zu verzeichnen. Letzterer empfiehlt es namentlich für Fälle von venerisch-contagiöser Helkose nach vorausgehender Auskratzung der Geschwüre und als Ersatzmittel des Jodoforms. *Rosenthal* war von dem Mittel bei Ulcus molle und Ulcus cruris nicht befriedigt.

Bei Lepra erzielte *J. Goldschmidt* durch mehrere Minuten lang dauernde Einreibungen von 5procentigen Lösungen in die erkrankte Haut, sowie durch Injectionen einer 3—5procentigen öligen Lösung in die Knötchen,

bedeutende Besserung, in einem Falle scheinbar auch Heilung. Allerdings sind die Injectionen sehr schmerzhaft. *Shoemaker* verordnet das Europhen allein oder mit Aristol gemischt als Pulver oder Salbe bei Akne, Sykosis, Psoriasis, Spätformen von Syphilis.

Von Nasen- und Ohrenkrankheiten fand *Löwenstein* das Mittel von guter Wirkung bei atrophischer Rhinitis, bei leicht blutenden Erosionen des Septums, bei Ulcus perforans septi cartil. nasi und bei operativen Eingriffen in der Nase. Bei Ozaena wirkt Aristol besser und bei Larynxtuberculose blieb die Wirkung ganz aus. *Petersen* fand das Mittel überdies noch bei Krankheitsformen der Nase wirksam, die auf Vermehrung der Secretion beruhen, ferner als Verbandmittel in der kleinen Chirurgie.

Lieven giesst bei chronischer eiteriger Mittelohrentzündung täglich einmal einen Kaffeelöffel voll erwärmte 10procentige Europhenlösung in das vorher durch Ausspülen gereinigte und ausgetrocknete Ohr und lässt dieselbe 2—3 Minuten darin verweilen; dabei wurde die sichtbare Paukenhöhlenschleimhaut sehr bald gereinigt.

In der Ophthalmologie wurde das Europhen von *Fernander* in Form einer $^1/_2$—1procentigen Salbe bei Conjunctivitis, Keratitis, bei zufälligen Traumen und bei Operationswunden, besonders nach Enucleationen, als ein schmerzstillendes und die Eitersecretion beschränkendes Mittel brauchbar gefunden.

Bei Schmerzhaftigkeit in den unteren Partien des Darmes in Folge chronischer Enterokolitis oder von chronischer Obstipation war es in Form von Suppositorien (Europhen. Aristoli ana) schmerzstillend. Bei Epistaxis wirkte Europhen blutstillend *(Powell)*.

Bezüglich der Anwendung des Europhen ist zu beachten, dass es wegen seiner Zersetzlichkeit weder mit Stärke, noch in Mischungen, welche Stärke enthalten, wie z. B. Zinkamylumpasta, gegeben werden darf, weil durch die Stärke das freigewordene Jod gebunden würde; auch soll das Europhen zusammen oder gleich nach Anwendung einer Sublimatlösung nicht gebraucht werden, weil sich hiernach wahrscheinlich wegen Bildung von Quecksilberjodid häufig starke Reizerscheinungen einstellen.

Dosirung. Aeusserlich als Puder leicht aufgestreut oder in Form $^1/_2$—1—3procentiger Salbe und mit übergelegter Watte

fixirt; in die Nase in Form von Einblasungen oder von Salbentampons; bei Erosionen und Ulcerationen der Portio vaginalis uteri in Form der Einpulverung oder der mit Europhen armirten Wattetampons. Europhen-Traumaticin 1 : 20.

Rp. Europhen. 5·0
Ol. Olivar. 10·0
Lanolin. 85·0
M. D. S. Salbe.
Bei Ulcus cruris. *Eichhoff.*

Rp. Europhen. 5·0
Ol. Olivar. 10·0
Vaselin. 20·0
Lanolin. 15·0
Bei torpiden Geschwüren. *Eichhoff.*

Rp. Europhen. 1·5
Ol. Olivar. 3·5
Lanolin. 15·0
Vaselin. 30·0
Bei Verbrennungen und Verätzungen. *Siebel.*

Rp. Europhen 10·0
solut. in
Ol. Olivarum 15·0
Lanol. anhydr. q. s. ad 100·0
Bei Rhinitis chronica. *Löwenstein.*

Rp. Europhen.
Aristoli aa 0·05
Ol. Amygdali
gutt. nonnull.
Ol. Cacao 2·0
M. f. Suppositor. Nr. 1.
S. Aeusserlich.
Bei Schmerzhaftigkeit in der Defäcation. *Powell.*

Rp. Europhen. 0·05—0·1
Vaselin. flav. ad 10·0
M. f. unguent.
S. Augensalbe
Fernandez.

Literatur: *W. Siebel*-Elberfeld, Ueber das Europhen, ein neues Jodproduct in bacteriologischer und pharmakologischer Hinsicht. Therap. Monatsh. 1891, pag. 373. — *P. J. Eichhoff*, Ueber dermato-therapeutische Erfolge mit Europhen. Ibidem, pag. 379. — *Löwenstein*, Ueber Europhen bei Nasenkrankheiten. Ibidem, pag. 482. — *Petersen*, Ueber Cresoljodid. Aus dem Ambulatorium von Dr. *Seifert*, Würzburg. Münchener med. Wochenschr. 1891, Nr. 30; St. Petersburger med. Wochenschr. 1892, Nr. 14. — *Fernandez*, Note sur l'emploi de l'Europhène en ophthalmologie. Rev. génér. d'ophthalm. Avril 1892. — *Powell*, Remarks about Europhen and Aristol. The Med. World. 1892. Decemb. — *A. Nolda*, Ueber therapeutische Erfahrungen mit Europhen. Therap. Monatsh. 1891, pag. 536. — *P. J. Eichhoff*, Ueber weitere therapeutische Erfahrungen mit Europhen. Ibidem. 1893, pag. 23. — *J. Goldschmidt*, Behandlung der Lepra mit Europhen. Therap. Monatsh. 1893, pag. 153. — *Rosenthal*, Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. XIV, H. 5. — *Shoemaker*, Ibidem. Bd. XVI, H. 6. — *Lieven*-Aachen, Europhen bei Erkrankungen der Nase und des Mittelohrs. Deutsche med. Wochenschr. 1893, pag. 387. — *A. Strauss*, Therapeutische Erfahrungen mit dem Europhen. Deutsche Medicinal-Zeitg. 1894, 75.

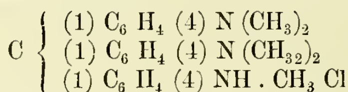
Pyoktanine

(von πύον Eiter und κτείνω ich tödte).

Unter der Bezeichnung Pyoktanine wurden von *Stilling* im Jahre 1890 zwei ungiftige Anilinfarbstoffe als Antiseptica in die Therapie eingeführt, das Methylviolett als Pyoktaninum coeruleum und das Auramin unter der Benennung Pyoktaninum aureum. Trotz des Widerstandes, welchen die Anwendung namentlich des Methylviolettes als eines nicht controlirbaren Gemenges zweier verschiedener chemischen Substanzen begegnete, wurden damit auf verschiedenen Gebieten der äusserlichen Therapie immerhin solche Resultate erzielt, dass diesen Farbstoffen ein Platz unter den neueren Arzneimitteln eingeräumt werden darf.

1. Pyoktaninum coeruleum, Methylviolett.

Das reine Methylviolett des Handels, ein zu den Rosanilinen gehöriger Farbstoff, wird im Grossen durch Einwirkung von Oxydationsmitteln auf Dimethylanilin erhalten. Es besteht im Wesentlichen aus den salzsauren Salzen des Pentamethyl-p-Rosanilins



$$C \begin{cases} (1)\ C_6\ H_4\ (4)\ N\,(CH_3)_2 \\ (1)\ C_6\ H_4\ (4)\ N\,(CH_{32})_2 \\ (1)\ C_6\ H_4\ (4)\ NH\,.\,CH_3\ Cl \end{cases}$$

Pentamethyl-p-Rosanilinchlorhydrat

und den des Hexamethyl-p-Rosanilins.

Es bildet ein blaues Pulver, welches sich in Wasser und Weingeist leicht löst; aus der wässerigen Lösung scheiden Ammoniak und Natriumlauge die freie Base als röthlichen Niederschlag ab.

Die Prüfung des Methylvioletts erstreckt sich auf einen etwaigen Gehalt von Arsen und mineralischen Verunreinigungen. Zum Nachweis von Arsen werden circa 2 Grm. mit Soda und Salpeter geschmolzen und die Schmelze in der üblichen Weise für die schliessliche Prüfung im *Marsh*'schen Apparate weiter behandelt. Der geringe unverbrennliche Rückstand darf Spuren von Eisen enthalten.

In Versuchen, welche *Beckh* unter der Leitung *Penzoldt's* über die antibacteriellen Wirkungen einiger Anilinfarbstoffe ausführte, zeigten sich bei der Seidenfädenprobe mit Staphylococcus pyogenes aur. und dem Milzbrandbacillus völlig entwicklungshemmend bei 10 Minuten langer Einwirkung ihrer 0·2procentigen Lösungen Methylviolett, Malachitgrün, Phenylblau und Trimethylrosanilin. Auch den Botanikern entging es nicht, dass Bacillen und Kokken jeder Art getödtet werden, sobald ein Anilinfarbstoff auf dem Wege der Diffusion die Schleimmembran durchdringt und das Protoplasma intensiv gefärbt hat. *Stilling* in Gemeinschaft mit *O. Wortmann* fanden durch Versuche, dass sowohl Methylviolett als das später zu schildernde Auramin noch in grosser Verdünnung die Eigenschaft besitzen, die Infection zu verhindern und auf bereits bestehende Eiterungen günstig einzuwirken. *Stilling* überzeugte sich überdies, dass das Methylviolett von Kaninchen mit dem Futter grammweise ohne Schädigung vertragen wird.

Die äusserliche Anwendung des Pyoktaninum coeruleum empfahl zuerst *Stilling*, und zwar bei einer grossen Anzahl von Augenerkrankungen. Als Vorzüge der Pyoktanine führt er an, dass sie sehr diffusionsfähig sind, kein Eiweiss coaguliren, an antibacterieller Eigenschaft dem Sublimat nahestehen, dabei jedoch ganz ungiftig sind. Er fand sie namentlich wirksam bei Hornhautgeschwüren und bei Blepharitis, Conjunctivitis, Phlyktänen, auch bei Keratitis parenchymatosa, Iritis serosa in hohem Grade nützlich. Seine Angaben wurden jedoch von *Scheffels, Gallemaerts, Petrazolli, Valude, Vignal, Kulli* u. A. nur mit grossen Einschränkungen anerkannt.

In's Auge geträufelt, färben Methylviolettlösungen 1 : 1000 Sklera und auch Iris deutlich blau, die normale Cornea durchdringt der Farbstoff, ohne sie zu färben; bei Verletzung des Epithels wird auch die Cornea intensiv gefärbt, am folgenden Tage ist die Färbung verschwunden. Streut man Methylviolett in Substanz in den Conjunctivalsack, so schlägt sich ein Theil des Farbstoffes auf Cornea und Conjunctiva mit metallischem Glanz nieder, einige Tage später stösst sich das Epithel in Schollen ab. Schollen und Conjunctivalsack sind bacterienfrei.

In der chirurgischen Praxis verwendete *Brandenberg* 1 pro Mille-Lösungen von Pyoktanin. coeruleum oder den Stift bei Ulcus cruris und stark secernirenden Wunden. Nach *Fessler* bekommen stark entzündete, eiternde Wunden rasch ein frischrothes Aussehen, die umgebenden Weichtheile

verlieren die entzündliche Härte; *Garré* und *Troje* vermissen eine specifische antipyogene Wirkung. Nach *Bayet* wirkt das Pyoktanin namentlich bei fungösen Granulationen, mag es sich um ein Lupusgeschwür, um eine Verbrennungswunde oder um eine syphilitische Wunde handeln, besonders günstig, indem die Granulationen rasch verschwinden; in einigen Fällen beobachtete er auch eine schmerzstillende Wirkung des Mittels. Contraindicirt ist das Mittel bei frischen Wunden, auch bei Wunden, bei welchen die Granulationen normalen Umfang und normales Aussehen darbieten; ebensowenig ist es bei Geschwüren mit harter Umrandung zu verwenden; auch bei varicösen Geschwüren wurden keine besonderen Erfolge gesehen.

Von grossem Interesse ist die Empfehlung des Pyoktaninum coeruleum zur Behandlung von äusserlich sichtbaren, nicht operablen malignen Tumoren durch von *Mosetig-Moorhof* in der Annahme, dass die pathogenen Zellenelemente im lebenden Körper gefärbt werden und dass hierdurch möglicher Weise deren regressive Metamorphose eingeleitet wird. Die Zellen der Neugebilde erliegen der Farbstoffwirkung, die biologisch potenteren Gebilde der gesunden Gewebe werden durch die Tinction nicht gefährdet. Daher die Bezeichnung des Verfahrens als Tinctionstherapie.

Als Concentration für die Einspritzungen empfiehlt *v. Mosetig* Lösungen von 1 : 500, da aus concentrirteren Lösungen der Farbstoff leicht ausfällt. Die Solution ist nach der Bereitung durch ein sorgfältig ausgeglühtes Asbestfilter zu filtriren und muss dann gut verkorkt aufbewahrt werden, da sonst leicht Schimmelbildung in der Flüssigkeit auftritt. Von der reinen Lösung wird jeden 2. oder 3. Tag zu 3—6 Grm. mittelst einer 3 Grm. haltenden Glasspritze, meist in der Richtung von der Peripherie zum Centrum der Geschwulst, injicirt.

Bei solcher Behandlung der äusserlich sichtbaren Geschwülste, Sarkome, Epitheliome, Papillome trat deutlich wahrnehmbar Verkleinerung der Geschwülste und Vernarbung von Hautdefecten ein, es traten Erweichungsherde ein, die zur Ausstossung ganzer Geschwulstpartikelchen führten. Die Kranken fühlten Abnahme der Schmerzen und Besserung der Function der afficirten Körpertheile.

Aeusserste Vorsicht ist bei Neubildungen in sehr gefässreichen Regionen und mit tiefem Sitz geboten; ganz ungeeignet für die Tinctionstherapie sind sehr blutreiche Gebilde, ferner Neugebilde, die der Injectionsspritze wegen ihres Sitzes nicht zugänglich sind. In einem Falle von inoperablem Carcinom der Portio vaginalis uteri hatte *Bachmaier* durch die Injectionen einer 0·3procentigen Methylviolettlösung Besserung erzielt.

Darier berichtet über die rasche Heilung von Epitheliomen der Augenlider durch aufeinanderfolgendes Touchiren mit Methylviolett und Chromsäure.

Dieses Verfahren wird in 2—3tägigen Intervallen 4- oder 5mal wiederholt, dann wird nur Methylviolett angewendet, so lange bis die neugebildete Hautfläche den Farbstoff nicht mehr absorbirt. Bei indurirter und vertiefter Basis des Epithelioms wären gleichzeitig parenchymatöse Injectionen von Methylviolett angezeigt.

Das Methylviolett wird auf die von der epidermoidalen Schichte entblösste Neubildung, nachdem diese früher mit in Cocain getauchte Watte anästhesirt wurde, in 10procentiger Mischung aufgepinselt. Hierauf wird unmittelbar mit einem Stahlgriffel mit 20procentiger Chromsäurelösung benetzt und dann noch einmal Methylviolett applicirt.

Wenig ermunternd sprechen sich über die Erfolge dieser Behandlungsweise der Tumoren *Hellat, Filling* und *Wanach* (St. Petersburger med. Wochenschr. 1892, Nr. 48) aus. *Stilling* weist darauf hin, dass die Injection von Anilinfarbstoffen nicht ungefährlich ist, da die Möglichkeit vorliegt, dass grössere Mengen derselben in das Blut gelangen und hier die Function der Blutkörperchen aufheben; auch kann eine Ausfällung der Substanz in der Blutbahn vorkommen, wodurch hochgradige Störungen eintreten. Er empfiehlt für die Behandlung der Geschwülste Farbstoffe, welche bei antiseptischer Wirkung sich möglichst schwer in Kochsalzlösung lösen, weil man dann sicherer ist, keine grössere Menge direct in die Blutbahn zu bringen, und weil die Substanz in Folge der schweren Löslichkeit länger in den damit gefärbten Geweben liegen bleibt. Als ein diesen Anforderungen entsprechendes Pyoktanin empfiehlt *Stilling* das reine salzsaure Hexaäthylpararosanilin, welches Merck als Aethylpyoktanin in den Handel bringt.

Gegen die in inneren Organen sitzenden Neubildungen verabreichte *v. Mosetig* innerlieh Methylviolett und Methylenblau (s. d.) in Form von Pillen. Das Methylenblau wurde nur zugesetzt, weil es sieh leiehter diffusibel erwies als das Methylviolett. Bei internem Gebraueh färbt sich der Harn blau, während Schweiss und Speichel ungefärbt bleiben. Bei Magenkrebs sah *v. Mosetig* keine nennenswerthen Erfolge im Gegensatz zu *v. Oefele. Mosetig* goss seine Normallösung in Wasser mittelst Schlundsonde Früh nüchtern in den Magen — der Effect war negativ.

In der Ohrenheilkunde wurde das Methylviolett von *Patrzek* bei acuter und chronischer Otitis media purulenta, ferner auf der Klinik *Schwartze's* in Halle zu Massendurchspülungen bei aufgemeisseltem Warzenfortsatz ohne empfehlenswerthen Erfolg versucht.

Günstiger lauten die Urtheile über die Brauchbarkeit des Mittels bei Krankheiten der Nase und des Kehlkopfes. *Bresgen* verwendet Lösungen von 0·1—0·3 zu 25 Wasser, die mit Watte auf die Nasen- und Kehlkopfschleimhaut aufgetragen werden. Die Wirkung ist eine die Entzündung und Eiterung hemmende und schmerzstillende. Er benützt das Methylviolett ferner nach Anwendung des Brenners in der Nasenhöhle in der Weise, dass er die Brandwunde mit in 2 pro Mille-Methylviolettlösung getauchter Watte abreibt; nach Aetzung in der Nase an sehr engen Stellen war bei dieser Behandlung keine Schwellung der angrenzenden Wangengegend bemerkbar. *Kellerer* beobaehtete in zwei Fällen von Croup mit hochgradigen Stenosenerseheinungen nach Anwendung von Inhalationen einer Pyoktaninlösung (0·5 auf 1000 Wasser) rasehe Besserung. *Scheinmann* empfiehlt es bei tuberculösen Uleerationen im Kehlkopf und in der Nase. Der Sondenknopf einer Kupfersonde wird erhitzt und in das Pulver von Pyoktaninum coeruleum getaucht, es bildet sich eine fest anhaftende halbverkohlte Sehichte, in deren weiteren Umgebung das Pyoktanin in feinen Körnchen abgelagert ist. Nach genügender Cocainisirung wird mit der so armirten Sonde das Pyoktanin in den Geschwürsgrund energisch eingerieben. Die Heilungstendenz soll sich sehr rasch bessern.

Jänicke, der das Methylviolett noch in grosser Verdünnung wirksam gegenüber dem *Löffler*'schen Diphtheriebacillus fand, betupft die diphtheritischen Membranen mit der bei 50—60° gesättigten Lösung und wiederholt dies, sobald die Färbung der Belege verschwunden ist. *Taube*, auch *Plauth*, *Donath* und *C. Höring* erzielten bei Diphtherie und Tonsillitis ausgezeichnete Erfolge durch 2—3mal tägliches Bepinseln des Rachens und der Tonsillen mit einer 10procentigen Pyoktaninlösung. Gegen Soor genügt einmaliges Bepinseln der Zungenspitze mit dieser Lösung.

Bei venerischen Geschwüren wurde das Pyoktanin. coerul. als Streupulver mit Talk zu 1 : 100—1000; bei Urethritis in Form von Lösung 0·3—1·0 : 1000 von *Lunkewitsch* ohne Erfolg versucht; günstiger urtheilen *Borowsky* und *Bayet* über die Wirkung des Stiftes auf luetische Ulcerationen. *van der Goltz* versuchte 2 pro Mille-Lösungen von Methylviolett zu Ausspülungen bei Blasenkatarrh, Cervicalkatarrh gonorrhoischen Ursprungs, intrauterinen Irrigationen etc.

Unangenehm für die praktische Anwendung des Methylvioletts ist dessen starke Färbekraft. Lösungen von 1 : 10.000 färben Haut und Wäsche noch stark blau. Man beseitigt die Flecken durck *Javelle's* Lauge oder durch Seifenspiritus.

Dosirung. Für die operative Antisepsis sind nach *Stilling* die Instrumente vor dem Gebrauche in 1 : 10.000—20.000 Methylviolettlösung zu legen, die Wunde nach vollendeter Operation mit 1—2 : 5000 Lösung zu waschen, mit Seide zu nähen, die mit 1 pro Mille-Methylviolettlösung imprägnirt ist, endlich die Wunde mit Watte und Gaze, welche durch Imprägnirung mit 1 pro Mille-Methylviolettlösung hergestellt ist, abzuschliessen.

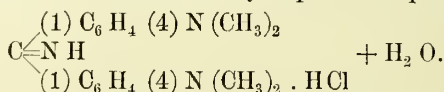
Aeusserlich auf Wunden und Geschwürsflächen in Form des Pulvers direct aufzustreuen; als Stift zur Sterilisation von frischen Wunden oder kleinen Geschwüren; man bestreicht die Wundfläche mit dem in Wasser getauchten Stifte, bis sich eine feste gefärbte Decke gebildet hat; als 2procentiges Streupulver mit Talcum bei Intertrigo, nässenden Ekzemen.

Zur Bereitung von Lösungen bringt die Firma E. Merck Pastillen à 1 Grm. und à 0·1 Grm. in den Handel; ferner zu Verbandzwecken 1 pro Mille-Pyoktaningaze oder -Watte, auch

2—5—10procentige Gaze zum Ausstopfen von Wundhöhlen. In Form von Anthrophoren und Bougies bei Behandlung der Harnröhre.

2. Pyoktaninum aureum, Auramin.

Das gelbe Pyoktanin, Auramin, ist nach seiner chemischen Constitution salzsaures Imidotetramethylid-p-Amidodiphenylmethan



$$C \begin{cases} (1)\ C_6H_4\ (4)\ N(CH_3)_2 \\ NH \\ (1)\ C_6H_4\ (4)\ N(CH_3)_2 . HCl \end{cases} + H_2O.$$

Es wird nach *Caro* und *Kern* durch Erhitzen von Tetramethyldiamidobenzophenon mit Ammoniumchlorid und Chlorzink auf 150—160° C. dargestellt.

Es bildet ein schwefelgelbes Pulver, das in kaltem Wasser schwer, in heissem Wasser und Alkohol leicht löslich ist.

Durch Ammoniak wird aus der wässerigen Lösung die freie Base als weisser Niederschlag gefällt. Beim Erwärmen mit Wasser über 70° C. tritt Zersetzung ein.

In den Handel kommen der reine, unvermengte Farbstoff mit der Marke Auramin 0, Mischungen desselben mit Dextrin als Auramin I und II.

Die Prüfung des Pyoktaninum aureum auf Reinheit ist gleich der des Pyoktan. coeruleum.

Das Auramin wird in gleicher Weise wie des Methylviolett angewendet, doch ist dessen Wirksamkeit bisher weniger geprüft. Das von *Petit* als Apyonin zu Verbandzwecken empfohlene gelbe Pulver, sowie das von *Galezowski* unter der Bezeichnung Benzophenoneid zur Behandlung von Augenkrankheiten eingeführte Präparat sollen beide mit dem Auramin identisch sein.

Literatur: *Penzoldt,* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. XXVI, pag. 310. — *J. Stilling,* Anilinfarbstoffe als Antiseptica. G. Trübner, Strassburg 1890. — *Scheinmann,* Berliner klin. Wochenschr. 1890, 63. — *Kellerer,* Münchener med. Wochenschr. 1890, 32. — *Patrzek,* Allg. med. Central-Ztg. 1890, 63. — *Jänicke,* Methylviolett bei Diphtherie. Therap. 1892, pag. 340. — *Taube,* Pyoktanin gegen Diphtherie, Scharlachdiphtherie, Tonsillitis, Soor. Deutsche med. Wochenschr. 1892, Nr. 38. — *Brandenburg,* Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1890, 17. — *Fessler,* Münchener med. Wochenschr. 1890, 25. — *Garré* und *Troje,* Ebenda. 1890, 25. — *v. Mosetig-Moorhof,* Zur Behandlung nicht operabler maligner Neoplasmen. Wiener klin. Wochenschr. 1891, 6; *v. Mosetig-Moorhof,* Weitere Mittheilungen über die Tinctionstherapie zur Behandlung bösartiger Neoplasmen. Ebenda. 1891, 6; *v. Mosetig-Moorhof,* Die Tinctionsbehandlung inoperabler maligner Neoplasmen. Wiener Klinik. 1892, Heft 1. — *Victor Bachmaier,* Ueber Pyoktaninbehandlung des Carcinoms. Wiener med. Presse. 1891. Nr. 36. — *J. Stilling,* Ueber die therapeutische Verwerthung der Anilinfarbstoffe. Wiener klin. Wochenschr. 1891, 11. —

W. J. Lunkewitsch, Bakteriologische Untersuchungen über die antiseptische Wirkung des blauen und gelben Pyoktanins. Sitzung im Kiew'schen Militärhospital. Wratsch. 1891, 48. — *Borowsky*, Ibidem. — *C. Höring*, Nachtrag zur Behandlung der Diphtherie mit Pyoktanin. Memorabilien. December 1892. — *Bayet*, Pyoktanin bei Hautulcerationen. Journ. de méd. de Paris. 1894, 47. — *M. A. Darier*, Guérison d'épithéliomas superficiels par le bleu de methyle et l'acide chromique. Les nouveaux remèdes. 1893, 13.

Methylenblau, $C_{16} H_{28} N_3 S Cl$, Chlorwasserstoffsaures Tetramethylthionin.

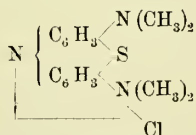
Methylenum coeruleum.

In der Thatsache, dass gewisse Farbkörper zu bestimmten Organtheilen besondere Affinitäten besitzen, fanden *Ehrlich* und *Leppmann* die Anregung, bestimmte Farbstoffe für eine localisirende Organtherapie zu verwerthen.

Nachdem *Ehrlich* die auffallende Verwandtschaft des Methylenblau zum Nervensystem vor Allem zu den Axencylindern der sensiblen und sensorischen Nerven zeigte, prüften die obengenannten Autoren das Methylenblau auf seine schmerzstillende Wirkung und fanden, dass es thatsächlich bei allen neuritischen Processen und bei rheumatischen Affectionen der Muskel, Gelenke und Sehnenscheiden schmerzstillend wirkt. Seit jener Zeit wurde das Methylenblau von *Ehrlich* noch gegen Malaria empfohlen und auch als Antisepticum mehrfach versucht, so dass es, wie die nächsten Zeilen zeigen werden, zu den in den letzten Jahren vielfach angewendeten Mitteln gezählt werden muss.

Man erhält das Methylenblau in der Weise, dass man Nitrosodimethylanilin in einer Lösung von concentrirter Schwefelsäure durch Behandeln mit Schwefelzink in die Leukobase des Methylenblau überführt und diese dann oxydirt.

Die chemische Constitution der Verbindung wird durch folgende graphische Formel ausgedrückt:



Methylenblau bildet ein dunkelgrünes, bronzeglänzendes Pulver, das sich leicht in Wasser mit blauer Farbe löst, in Alkohol weniger

leicht löslich ist. Durch einen Ueberschuss von concentrirter Natronlauge entsteht in der wässerigen Lösung ein schmutzigvioletter Niederschlag.

Die analgetische Wirkung des Methylenblau erklärt *Ehrlich* durch die von ihm festgestellte Thatsache, dass die nach Injection von Methylenblau in das lebende Thier sofort eintretende Färbung der Nerven im Laufe der ersten Stunden eine Aenderung in der Weise erfährt, dass die zunächst diffuse Bläuung verschwindet und dafür unregelmässige, intensiv blaue Körnchen in den Achsencylindern der Nervenstämmchen auftreten, die schliesslich aus den Nerven eliminirt werden; es scheint sich also eine unlösliche Verbindung zwischen Farbstoff und gewissen Bestandtheilen der Nervensubstanz zu bilden, welche den chemischen Zustand der Nerven ändert und dadurch zeitweise schmerzlindernd wirkt.

In die Blutbahn geht das Methylenblau rasch über, $^1/_4$ bis 1 Stunde nach der innerlichen Darreichung oder Injection wird der Urin hellgrün, nach 4 Stunden dunkelblau. Wegen Bildung der Leukobase tritt die Färbung in einigen Fällen erst nach dem Erhitzen oder nach einigem Stehen ein. Die Färbung des Harns kann schon nach einmaliger Verabreichung noch 4 Tage lang anhalten *(Combemale* und *François)*.

Nach innerlicher Darreichung von Methylenblau zeigen die Cornea, Speichel und Fäces bläuliche Färbung, Haut, Schleimhäute und Sklera dagegen nicht. Die Section der Thiere zeigte Blaufärbung sämmtlicher Organe, mit Ausnahme von Leber und Nieren; im Gehirn waren die weissen Nervenfasern ungefärbt. Die Verdauung wird durch das Mittel nicht beeinflusst; unter 40 Fällen trat nur bei einer anämischen Herzkranken und bei schon bestehendem acuten Magenkatarrh 2mal Erbrechen auf. Immerhin beobachteten *Combemale* und *François* am Hunde nach Darreichung des Mittels Störungen der Magen- und Darmfunction.

Nach *Combemale* und *François* wirkt das Methylenblau als Analgeticum am besten bei einfachen Neuralgien auch beim acuten Gelenksrheumatismus; bei Schmerzen aus anderen Ursachen versagt das Mittel *(Immerwahr)*.

Blomberg versuchte subcutane Injectionen von Methylenblau in der Nähe der schmerzhaften Stellen. Dabei beobachtete er öfter nach der Injection eine erhebliche Zunahme der Schmerzen, während erst später eine Linderung eintrat. In einem Falle hielt diese „primäre“ Schmerzwirkung sehr lange an; sie schwand nicht wie gewöhnlich nach $1^1/_2$—2 Stunden, sondern blieb bestehen, — „conträre“ Wirkung des Mittels. Bei einem Patienten ferner trat ein deutlich hervortretendes

Gewöhnen an das Mittel ein. Die grünliche, respective bläuliche Urinfärbung hielt meistens mehrere Tage an.

Ausgehend davon, dass die Malaria-Parasiten vom Methylenblau am besten gefärbt werden, versuchten *Guttmann* und *Ehrlich* das Mittel bei Malariafieber anzuwenden. Der Erwartung entsprach der Erfolg zum grossen Theil, dermalen liegen zahlreiche Beobachtungen über die heilende Wirkung des Methylenblau bei Malariafieber vor *(Bourdillon, Neumann, Kasem-Beck, Marshal* und *Gee, Kétli, Fratnich, W. Dabrowski).* Alle diese Autoren berichten im Allgemeinen über günstige Erfahrungen. Nach dem Aufhören der Fieberanfälle muss das Mittel zu 0·1 zweimal täglich noch einige Tage bis Wochen hindurch gegeben werden, ähnlich dem Chinin bewirkt es auch die Involution der Milz, doch im Ganzen ist Chinin zuverlässiger.

Rosin beobachtete, dass in frischen mikroskopischen Präparaten von Plasmodien nach Zusatz von 1:5000 Chinin die Bewegung der Parasiten erhalten blieb und dass noch 10 Stunden nachher eine lebhafte Bewegung der Pigmentkörnchen existirte. Andererseits hörte nach Zusatz einer dünnen Methylenblau-Kochsalzlösung (ein Tropfen einer 1procentigen Methylenblaulösung zu 10 Ccm. 0·05 Procent Kochsalz) die Bewegung bei den meisten Plasmodien auf, und die Körnchen kamen völlig zur Ruhe. Nach *W. Dabrowski* sieht man bei Malariakranken nach 2—3tägiger Einnahme von Methylenblau im Blute eine Menge freier, d. h. ausserhalb der rothen Blutkörperchen befindlicher Plasmodien, deren Protoplasma das Bild beginnenden Zerfalls darbot. Je weiter die Heilung fortschritt, desto weniger Plasmodien traf man innerhalb der rothen Blutkörperchen an, und desto mehr freie, bis sie, meist nach einem Anfall, vollkommen verschwanden.

Bei tuberculösen Processen, ferner bei entzündlichen Erkrankungen der weiblichen Unterleibsorgane — Endometritis, parametrale Exsudate — fand *Althen* das Methylenblau wirksam. Bei tuberculösen Processen reichte er es innerlich, und zwar aufsteigend von 0·1 bis 1·5 Grm. pro die in stets unmittelbarem Anschlusse an die Mahlzeiten (also bei täglicher Verabreichung von 1·5 Grm., dreimal täglich 0·5 Grm.). Auch kann man das Mittel mit gleichen Theilen Magnesia usta reichen. Bei Kehlkopfphthise wurde das Mittel zugleich local angewendet. Tuberculöse Halsdrüsen wurden durch Injection einer 17 pro Mille-Lösung, der einige Tropfen Alkohol zugefügt waren,

jeden Tag eine *Pravaz*'sche Spritze voll zum Schwinden gebracht. Bei Endometritis kam es in Form von 10 Procent Farbstoff enthaltenden Stäbchen mit Cacaobutter in die Uterushöhle zur Anwendung.

Bei Phthisikern wird das Mittel in Form ganz feiner krystallinischer Körnchen mit dem Sputum ausgeschieden. Bei Cystitis und Pyelitis fand es *Einhorn* ebenfalls brauchbar.

Neben der äusseren Anwendung von Methylviolett verwerthet *v. Mosetig* auch das Methylenblau per os gereicht zur Behandlung bösartiger Neubildungen.

Bei einer 52jährigen Kranken, die seit 9 Jahren an heftigen, häufig wiederkehrenden Gallensteinkoliken litt, hat *v. Mosetig* die mit der Bauchwand verwachsene, stark vergrösserte Gallenblase incidirt und in derselben, ausser einem Gallenstein, lockere, markschwammähnliche Massen vorgefunden, welche sich histologisch als Carcinoma villosum erwiesen. Jodoformgazetamponade. Am 6. Tage Entfernung des Tampons. Jeden 2.—4. Tag Einführung eines bis auf den Grund der Gallenblase reichenden Methylviolettstäbchens; täglich per os 0·6 Methylenblau. Unter dieser combinirten Therapie erholte sich die Kranke ganz erheblich, sie ist schmerzlos, der Tumor ist geschrumpft, die Schnittwunde bis auf einen kurzen Hohlgangrest fest vernarbt und etwas eingezogen.

In Rücksicht auf die bacterielle Natur mancher Nierenentzündungen empfahl *Netschajeff* das Methylenblau bei Morbus Brightii. Schon eine Stunde nach Verabreichung von 0·1 Grm. ist der Harn blau gefärbt, am zweiten Tage tritt Polyurie und Besserung des Zustandes der Niere auf.

Bei diphtheritischen Affectionen des Rachens wurde das Methylenblau von *Beyer* als ein 2procentiges Pulver mit Zucker gemischt, mittelst Pulverisateur örtlich applicirt; der Erfolg wird sehr gerühmt. Die Menge der jedesmal verwendeten Dosis betrug 0·3 – 0·6, alle 2 Stunden wurde die Application wiederholt. *Kasem-Beck* betupft die diphtheritischen Stellen mit einer wässerigen Methylenblaumischung 1 : 9.

Als unangenehme Nebenwirkung wurde bei der innerlichen Darreichung das Auftreten von spastischer Blasenreizung mit vermehrtem Harndrang beobachtet. Dieselbe lässt sich durch Darreichung mehrerer Messerspitzen gepulverter Muscatnuss, eventuell auch zugleich mit dem Methylenblau im Laufe des Tages, leicht bekämpfen.

Dosirung. Innerlich gegen Malariafieber in einzelnen Dosen von 0·5 bis zur Maximalgabe von 1·5 Grm. täglich, in Pillen oder in Kapseln; bei Morbus Brightii 0·1 pro dosi 3mal täglich. Als Analgeticum in Gaben von 0·1; auch hier soll die Tagesdosis 1·5 Grm. nie überschreiten. Aeusserlich als 2—5procentiges Streupulver mit Zucker gemengt. Subcutan zu 0·02—0·08 (es lassen sich concentrirte Lösungen als 2procentige nicht herstellen) oder innerlich zu 0·1—0·5 pro dosi in Gelatinekapseln. Die Injectionen sind schmerzlos und bis auf eine nach einigen Tagen verschwindende teigige Geschwulst auch reactionslos.

Rp. Methyleni coerulei 0·1
pulv. nuc. moschat. 0·18
D. tales doses X.
S. täglich 5 Pulver. *Kasem-Beck.*

Literatur: *P. Ehrlich* und *A. Leppmann*, Ueber die schmerzstillende Wirkung des Methylenblau. Deutsche med. Wochenschr. 1890, Nr. 23. — *Combemale* und *François*, Physiologische und therapeutische Eigenschaften des Methylenblau. La semaine méd. 1890, Nr. 31. — *R. Immerwahr*, Das Methylenblau als Antineuralgicum. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 41. — *P. Guttmann* und *E. Ehrlich*, Ueber die Wirkung des Methylenblau bei Malaria. Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 39. — *Beyer*, Philadelphia med. News. 1891. — *Siegfried Neumann*, Ueber die Wirkung des Methylenblau bei Malaria. Pester med.-chir. Klinik. 1893, 1. — *Althen*, Ueber die Anwendung des Methylenblau bei tuberculösen Processen. Münchener med. Wochenschr. 1892, 1. — *M. Einhorn*, Methylenblau bei Cystitis, Pyelitis und Carcinom. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 18. — *Blomberg*, Methylenblau bei Neuralgien. Norsk Magazin f. Laegevidensk. 1892, Nr. 11. — *Netschajeff*, Methylenblau bei Morbus Brightii. Deutsche med. Wochenschr. 1893, 20. — *D'Ambrosio*, Günstige Beeinflussung eines Mammacarcinoms nach Verwendung von Methylenblau. Riforma med. 1893, II; Ref. in Münchener med. Wochenschr. 1893, 33. — *A. Kasem-Beck*, Ueber die Behandlung der Malaria mit Methylenblau und dessen locale Anwendung bei Diphtheritis. Centralbl. f. klin. Med. 1893, Nr. 25. — *H. Rosin*, Einfluss von Chinin und Methylenblau auf lebende Malariaparasiten. Deutsche med. Wochenschr. 1893, Nr. 44. — *Bourdillon*, Rev. de méd. 1893, 4. — *Kétli*, Ueber die antimalarische Wirkung des Methylenblau. Pester med.-chir. Presse. 1893, Nr. 2. — *E. Fratnich*, Das Methylenblau bei Infectionen. Therap. Monatsh. 1894, pag. 150. — *Marshal* and *Gee*, Therap. Gaz. 15. März 1894. — *v. Mosetig-Moorhof*, Carcinom der Gallenblase, mit Anilinfarbstoff behandelt. Wiener med. Presse. 1894, Nr. 20. — *W. Dabrowski*, Weitere Beobachtungen über die Wirkung des Methylenblau bei Malaria. Gaz. lekarska. 1894, 14.

Sulfaminol, $C_{12}H_9OS_2N$, Thiooxydiphenylamin.

Sulfaminolum.

Unter den Schlagworten Antiseptieum, Ersatzmittel des Jodoforms, wurde das von E. Merek dargestellte Thiooxydiphenylamin in den Handel gebraeht. Der chemisehe Bau der Verbindung erhellt aus folgender Constitutionsformel derselben:



$$C_6H_4 \langle \frac{S - S}{NH} \rangle C_6H_3 . CH.$$

Man erhält das Sulfaminol durch Kochen von Metaoxydiphenylamin mit Natronlauge und Schwefel. Die filtrirte Lösung wird mit Chlorammonium behandelt, worauf Chlornatrium in Lösung geht, Ammoniak frei wird und Sulfaminol sich als gelber Niederschlag abscheidet.

Sulfaminol bildet ein gelbes, geruch- und gesehmackloses Pulver, welches erhitzt sieh bräunt, weieh wird und bei 155° C. sehmilzt, unlöslich in Wasser ist, leieht löslich in Alkalien, sehwieriger in Alkaliearbonaten. Auch in Alkohol und in Essigsäure löst es sieh unter Gelbfärbung der Lösung.

Nach *Kobert* ist das Sulfaminol ungiftig und besitzt keine örtlieh reizenden Eigenschaften. *Moritz Schmidt* wendete es in Form von Einblasungen bei Kehlkopftubereulose mit gutem Erfolge an, ebenso zur Trockenbehandlung bei Eiterungen der Kieferhöhle; nach Gebrauch desselben schwand der sehr starke Geruch. *Robertson* findet es trefflieh zur Naehbehandlung von Operationswunden der Nasen- und Kieferhöhle, *Rabow* als Streupulver bei Wunden und bei Deeubitus. Letzterer versuehte es aueh innerlich bei Cystitis in Folge von Myelitis. Es wurde in Einzeldosen von 0·25 und Tagesdosen von 0·1 Grm. gegeben, und zwar nicht über 2 Tage hinaus. Dabei waren keine unangenehmen Nebenerscheinungen zu beobachten.

In der Thierheilkunde bewährte sich das Sulfaminol in Form von Einstäubungen als specifisches Mittel gegen die Faulbrut der Bienen.

Literatur: *S. Rabow*, Sulfaminol. Therap. Monatsh. 1890, pag. 295. — E. Merck's Jahresbericht f. d. Jahr 1890.

Aseptol.

Orthophenolsulfonsäure, $C_6H_4 \begin{matrix} OH & 1 \\ SO_2.OH & 2 \end{matrix}$ (Orthoxybenzolsulfonsäure).

Sozolsäure, Acidum sozolicum.

Annessens empfahl unter dem Namen Aseptol eine 33procentige Lösung der Orthophenolsulfonsäure für alle jene Fälle, in denen die Carbolsäure zur Anwendung gelangt. Ihre Vorzüge gegenüber der Carbolsäure sind: geringere Toxicität und leichtere Löslichkeit in Wasser, Alkohol und Glycerin, ausserdem ist sie wegen ihres Gehaltes an freier Säure fähig, die bei Fäulnissvorgängen auftretenden Ammoniumbasen zu binden.

Mischt man nach *Kekulé* (1867) gleiche Theile Phenol und concentrirte Schwefelsäure unter Fürsorge, dass das Reactionsproduct sich nicht erhitzt und verdünnt das Gemisch nach einigen Tagen mit Wasser, so hat sich Orthophenolsulfonsäure gebildet. Findet die Reaction bei 90° C. statt, so entsteht statt der Orthosäure (1 : 2) zumeist die Parasäure (1 : 4). Um die überschüssige Schwefelsäure zu entfernen, wird mit Baryumcarbonat neutralisirt. Filtrirt man vom gebildeten Baryumsulfat ab, so enthält die Lösung den orthophenolsulfonsauren Baryt. In einer Probe der Lösung bestimmt man die Menge der Verbindung. Zersetzt man diese durch die berechnete Menge Schwefelsäure, so erhält man die freie Orthophenolsulfonsäure in wässeriger Lösung.

Die freie Orthophenolsulfonsäure geht beim Erwärmen in die Metasäure, bei längerem Aufbewahren in die Paraphenolsulfonsäure über. Die Handelspräparate sind demgemäss Gemenge der Ortho- und der Parasäure. Ob nur die Orthosäure wirksam ist und die übrigen Isomeren nicht, scheint bis jetzt noch nicht festgestellt. Wenn nur die Orthosäure wirksam ist, so folgt aus Obigem, dass das Präparat bei längerem Aufbewahren seine Wirkung einbüsst, wie dies auch thatsächlich angegeben wird.

Nach der oben angeführten Constitutionsformel unterscheidet sich die Orthophenolsulfonsäure von der Salicylsäure nur insoferne, als bei der letzteren die $SO_2.OH$-Gruppe des Aseptol durch $CO.OH$ ersetzt ist. Von den drei

isomeren Oxybenzoesäuren ist allerdings nur die Orthosäure — die Salicylsäure — therapeutisch wirksam, während die Meta- und Paraoxybenzoesäure es nicht sind.

Das käufliche Aseptol (Merck) — 33⅓procentige Lösung der Orthophenolsulfonsäure — ist eine röthliche, sauer reagirende, syrupöse Flüssigkeit von phenolartigem Geruch, vom specifischen Gewicht 1·155, mit Wasser, Alkohol und Glycerin mischbar, in Aether, Chloroform und fetten Oelen unlöslich. Es darf keine freie Schwefelsäure enthalten, auch keine anorganischen Baryumsalze.

Hueppe hebt ebenfalls die grosse Löslichkeit des Aseptols als einen Vorzug gegenüber anderen, der aromatischen Reihe zugehörigen Antiseptica hervor. Vor der Carbolsäure hat es den Vortheil, dass es bis 10 Procent auf der Haut keine ätzenden Eigenschaften ausübt und auch auf den Schleimhäuten noch 3 Procent vertragen werden. In Oel, Glycerin und Alkohol gelöst, ist das Aseptol unwirksam; hingegen zeigten durch 10procentige wässerige Lösung die Sporen der Milzbrandbacillen, bei einer Dauer der Einwirkung bis zu 30 Minuten, schwache und verspätete Auskeimung, aber keine Tödtung, von 30 Minuten aufwärts wurden jedoch die Sporen vernichtet. Demnach gehört eine 10procentige wässerige Lösung des Aseptols zu den wirklichen Desinfectionsmitteln und ist als solches in eine Reihe mit Carbolsäure und Sublimat zu stellen. Eine 8procentige Lösung von Aseptol würde in seiner Wirkung auf die Milzbrandsporen ungefähr einer 5procentigen Carbolsäure entsprechen und eine 3—5procentige Lösung desselben von entschieden antiseptischer Wirkung sein. Metallische Gegenstände schienen von einer 5procentigen Lösung nicht stark angegriffen zu werden. Zum Desinficiren der Hände reicht eine 3procentige wässerige Lösung aus.

Bellaserra fand das Aseptol bei grösseren chirurgischen und Augenoperationen vortheilhaft. *Brasseur* (Revue odontologique. 1886) schreibt ihm auch styptische und adstringirende Wirkungen zu.

Innerlich wurde es als Darmdesinficiens zu 1—3 Grm. täglich empfohlen.

Das Aseptol ist mit dem Aseptin und der Aseptinsäure nicht zu verwechseln. Das Aseptin von *Hehn* ist Borsäure, welche theils mit Alaun gemischt in Pulverform, theils in Spiritus gelöst als Conservirungsmittel für Fleisch, Bier, Milch empfohlen wurde.

Die Aseptinsäure, aus 2 Th. Borsäure, 1 Th. Alaun und 18 Th. Wasser, wird namentlich von den Zahnärzten als Mundwasser gebraucht. Eine andere Aseptinsäure von *Busse* ist eine gelb gefärbte wässerige Flüssigkeit, welche 3 Procent Borsäure, 0·25 Procent Salicylsäure und einige Tropfen Salzsäure enthält und eine dritte Aseptinsäure des Handels ist nach *Langgaard* eine wässerige Lösung von 5·1 Procent Borax und 2·71 Procent Wasserstoffsuperoxyd.

Auch in diesem Falle wird durch die Benennung von chemischen Substanzen mit einem, die supponirte Wirkung derselben bezeichnenden Namen Verwirrung erzielt.

Literatur: *Annèssens*, Sur l'aseptol, succédané soluble des acides phénique et salicylique. Journ. de Pharm. et de Chim. 1884, X, pag. 33. *E. Serrant*, Sur l'aseptol. Compt. rend. 1885, C, pag. 1465 und pag. 1544. *F. Hueppe*, Ueber die desinficirenden und antiseptischen Eigenschaften des Aseptol. Berliner klin. Wochenschr. 1886, Nr. 37.

Zincum sulfocarbolicum, $(C_6 H_2 (OH) SO_3)_2 Zn + 8 H_2 O)$, wird durch Wechselzersetzung von paraphenolsulfosaurem Baryt und schwefelsaurem Zinkoxyd erhalten. Es bildet farblose, an der Luft verwitternde Krystalle, welche in dem doppelten Gewichte Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Auf Zusatz von Eisenchlorid färbt sich die schwach sauer reagirende wässerige Lösung violett. Die Lösung darf nur Spuren von freier Schwefelsäure enthalten.

Nach *E. Bottini* in Pavia tödtet es in 10—15procentiger Lösung die Mikroorganismen. Für antiseptische Verbandstoffe soll es sich, namentlich weil es nicht flüchtig ist, eignen. Das Mittel wirkt nicht ätzend wie die Carbolsäure, auch weniger toxisch auf das Allgemeinbefinden wie diese. *Bottini* empfahl es mit indifferenten Pulvern (Zucker) gemischt zum Trockenverband offener Wunden. Von *Wood* wurde es in $^1/_2$—1procentiger Lösung zu Injectionen in die Urethra und Vagina bei Gonorrhoe und Blennorrhagie empfohlen.

Sozojodolpräparate.

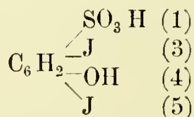
Dijodparaphenolsulfonsäure, $C_6H_2J_2\langle^{OH}_{SO_3H}\ {}^{(1)}_{(4)}$ und deren Salze.

Als Sozojodolpräparate bezeichnet man eine Anzahl von Salzen der Dijodparaphenolsulfonsäure — des Sozojodols, welche *H. Trommsdorf* in Erfurt darstellte. Von diesen sind namentlich das Natrium- und Kalium-, ferner das Zink- und Quecksilbersalz in grösserem Massstabe versucht worden.

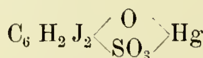
In der Jodparaphenolsulfonsäure sollen gleichsam die irritirenden Eigenschaften des Jodphenols durch die als ungiftiges Agens bekannte Sulfongruppe (SO_3H) gemildert sein.

Die Dijodparaphenolsulfonsäure enthält 52·8 Procent Jod und 20 Procent p-Phenolsulfonsäure und stellt ebensowohl ein antiseptisches wie aseptisches Mittel dar.

Nach *Kehrmann* und *Ostermayr* kommt der Dijodparaphenolsulfonsäure, dem Sozojodol, die beistehende Constitutionsformel zu:



Sämmtliche therapeutisch zur Anwendung kommenden Salze sind primäre Salze, in der Weise entstanden, dass das Wasserstoffatom der SO_3H-Gruppe durch Metall ersetzt wird. Nur das Quecksilbersalz ist nach der Formel



constituirt.

Darstellung. Paraphenolsulfonsaures Kalium wird in überschüssiger, etwas verdünnter Salzsäure gelöst und hierzu eine nach molecularen Mengen

berechnete Lösung von Kaliumjodid und jodsaurem Kalium ($KJO_3 + 5 KJ$) oder Chlorjod unter Umrühren gefügt. Nach kurzer Zeit scheiden sich aus der Flüssigkeit weisse Nadeln vom primären dijodparaphenolsulfonsauren Kali ab. Dieses Salz, welches als solches zur Verwendung kommt, dient auch als Ausgangspunkt zur Herstellung der übrigen Sozojodolsalze. Durch Zersetzung des Baryumsalzes mit der gerade hinreichenden Menge Schwefelsäure erhält man die freie Jodparaphenolsulfonsäure, sc. Sozojodolsäure, welche aus der concentrirten Lösung auskrystallisirt.

Sozojodolsäure, $C_6 H_2 J_2 (OH) SO_3 H + 3 H_2 O$. Nadelförmige Prismen, welche über Schwefelsäure wasserfrei werden, sich in Wasser, Alkohol und in Glycerin leicht lösen.

Sozojodolkalium, $C_6 H_2 \begin{matrix} SO_3 K \\ J \\ OH \\ J \end{matrix}$, als „Sozojodol schwer löslich" im Handel, bildet farblose Prismen, welche in nahezu 50 Th. Wasser von mittlerer Temperatur löslich sind und sich leichter in warmem Wasser lösen.

Es löst sich in Glycerin beinahe ähnlich wie in Wasser, in Alkohol löst es sich selbst in der Wärme nur schwer. Die wässerige Lösung reagirt sauer und gibt mit Eisenchlorid veilchenblaue Färbung.

Prüfung auf Reinheit. Die kalt gesättigte Lösung muss frei von durch salpetersaures Silber fällbaren Jodiden und Chloriden sein. Der durch Baryumchlorid in der Lösung erzeugte Niederschlag (Sozojodolbaryum) muss sich in der Siedehitze vollkommen auflösen; ein unlöslicher Rückstand würde auf Schwefelsäure (Baryumsulfat) hinweisen.

Sozojodolnatrium, Natrium sozojodolicum, $C_6 H_2 J_2 (OH) SO_3 Na + 2 H_2 O$ („Sozojodol, leicht löslich" des Handels). Bildet farblose Krystalle, die sich in 13—14 Th. Wasser und Glycerin von gewöhnlicher Temperatur, auch in 10 Th. Alkohol lösen. Die Lösung in Glycerin bleibt unter dem Einfluss des Lichtes unverändert, die Lösung in Wasser färbt sich allmälig dunkler. Sehr verdünnte (1procentige) Lösungen der beiden Alkalisalze sind leicht zersetzlich.

In analoger Weise sind das Lithium- und Ammoniumsalz zusammengesetzt.

Sozojodolquecksilber, $C_6 H_2 J_2 (SO_3)(O) Hg$, pomeranzengelbes, sehr feines Pulver, in 500 Th. Wasser, sehr leicht in Kochsalzlösung löslich, enthält 32·05 Procent Hg.

Sozojodolzink $[C_6 H_2 J_2 (OH) SO_3]_2 Zn + 6 H_2 O$, farblose Nadeln, in 20 Th. Wasser, auch in Alkohol leicht löslich. Die

13*

ebenfalls dargestellten Blei-, Silber- und Aluminium-Sozojodole sind noch sehr wenig erprobt.

Nach *Langgaard* äussert Sozojodol auf Kaninchen selbst in Form des leicht löslichen Sozojodolnatriums zu 1 Grm. keine toxische Wirkung. Das in der Verbindung enthaltene Jod wird aus dem Organismus nicht als Jodalkali ausgeschieden, weder im Harn, noch in der Thränenflüssigkeit war Jod direct nachweisbar, sondern erst nach Veraschung der eingedampften Secrete, wie bei Application von Jodoform und Jodol. Dem Jodoform gegenüber hat es auch die vollkommene Geruchlosigkeit voraus, überdies die raschere local reinigende Wirkung. In den Versuchen von *Dräer* zeigten die gebräuchlichen Sozojodolpräparate, namentlich Hydrarg. sozojodol. gegenüber dem *Löffler*'schen Diphtheriebacillus eine enorme Desinfectionskraft, indem schon ein Zusatz von $^{1}/_{10000}$ Theil genügte, um eine vollentwickelte Diphtheriebouillon-Reincultur in 5 Minuten zu tödten.

Schwarz hat bei innerlicher Darreichung des Natr. sozojodol. zu 3 Grm. pro Tag keinen Schaden gesehen.

Lassar empfahl die Sozojodolpräparate für dermatologische Zwecke wegen deren Reizlosigkeit und deren Eigenschaft, die entzündete und irritirte Haut zu reactionsloser Schälung zu bringen. In der Wundbehandlung bewährte sich das Sozojodolnatrium nicht nur zur Desinfection von Schnittwunden, sondern auch bei eiternden und jauchenden Quetschwunden, ferner bei chronischen Unterschenkelgeschwüren *(Koch)*, überhaupt dort, wo die adstringirende und desinficirende Wirkung des Wundmittels gleich wichtig ist, also auch bei Brandwunden *(Ostermayr)*.

Bei Urethritis gonorrhoica kam 2procentige Lösung von Sozojodolzink, bei Vaginitis Sozojodolnatriumsalbe 1 : 10 mit Wattetampons eingeführt zur Anwendung; bei Cervixkatarrh war Sozojodolnatrium in Pulverform, Aufblasen des Pulvers durch das Speculum und Vorlegen eines trockenen Tampons von guter Wirkung. Bei Endometritis versuchte *Nitschmann* Sozojodolzink in etwa 7procentiger Lösung mittelst der *Braun*'schen Spritze in den Uterus zu injiciren. Hierbei ist jedoch die Vorsicht anzuwenden, nach einiger Zeit durch Aufsaugung den Haupttheil des Aetzmittels wieder aus dem Uterus zu entfernen, um bei eventuell eintretenden Krampfwehen ein Eintreten des Sozojodols durch die Tuben in den Peritonealraum unmöglich zu machen.

Eine ausgebreitete Anwendung finden die Sozojodolpräparate bei Erkrankungen der Nase, des Rachens und des Larynx *(Fritsche, Seifert, Herzog, C. Stern, P. Guttmann).* Unter ihrem Gebrauche nehmen die Schwellungen der Schleimhaut rasch ab, die Secrete verlieren ihre Zähigkeit, der üble Geruch schwindet und die Secretion wird je nach der Wahl der Präparate angeregt oder vermindert. Sozojodolkalium und -Natrium erregen bei der Application in Pulverform auf die normale Nasen- und Kehlkopfschleimhaut mässig starkes Brennen und vermehrte Schleimsecretion. Das Sozojodolzink kann in 5—10facher Verdünnung mit Milchzucker eingeblasen werden. Das Quecksilberpräparat darf nur in 10—20facher Verdünnung angewendet werden.

Bei chronischer Rhinitis wirkt Sozojodolkalium in einer Verdünnung von 1 : 2 oder 1 : 1 mit Talcum secretionsvermindernd; bei tuberculösen Geschwüren des Larynx wirkte es die Geschwürsflächen rasch reinigend und das Secret verflüssigend; Sozojodolnatrium mit Talcum 1 : 1 bewährte sich gleichfalls bei tuberculösen Ulcerationen des Larynx. Bei Keuchhusten wirkte es in die Nase eingeblasen vorzüglich *(P. Guttmann).* Sozojodolzink in einer Verdünnung von 1 : 12 war bei Rhinitis atrophica den Fötor beseitigend. Sozojodolquecksilber wirkt 1 : 10 stark ätzend und kann bei tuberculösen und syphilitischen Geschwüren an der Nasenscheidewand angewendet werden.

Bei Ohrleiden bewährte sich nach *Klamann* das Zinc. sozojodol. bei vernachlässigten Mittelohrkatarrhen. Das Sozojodolquecksilber wirkt bei Eiterungsprocessen, bei Granulationen und Ohrpolypen äusserst günstig. Es gelingt, durch vorsichtige Einblasung von Sozojodolquecksilber auf die Abstossung von Ohrpolypen einzuwirken.

In der dermato-syphilidologischen Praxis benützte *Schwimmer* das Natr. sozojodol. in Form von 10—20procentigem Streupulver oder 20procentiger Salbe bei Geschwüren, Riss- und Brandwunden, sowie bei Bubonen. Zur Ausspülung der Blase dient es in 1procentiger Lösung. Das Kalium sozojodol. wirkte ziemlich stark reizend, andererseits rühmen es *Koch* und *Rosinski* bei venerischen Geschwüren und ulcerirender Adenitis als Ersatzmittel

des Jodoforms. Zincum sozojodol. bewährte sich nach *Witthauer* auch bei nässendem Ekzem, *Schwimmer* benützte es in 1—2procentiger Lösung bei acuter und chronischer Gonorrhoe (täglich 3—4 Einspritzungen), bei längerem Gebrauch zugleich mit Bismuthum salicylicum; bei katarrhalischen Entzündungen der Mund- und Nasenschleimhaut in 5procentiger Lösung. Das Hydrarg. sozojodol. wirkte bei Syphiliskranken örtlich als Streupulver und als Salbe (s. Recepte) vorzüglich; am besten bewährt es sich jedoch in Form von subcutanen Injectionen bei syphilitischen Kranken mit den Erscheinungen primärer Induration und mit gummösen und ulcerösen Erkrankungen der äusseren Decke. Das Präparat hat die Vorzüge der Leichtlöslichkeit, vereint mit der andauernden und energischen Wirkung. Jede Injection enthält eine Stärke von 0·08 Grm.; im Durchschnitt genügten bei jedem Patienten 6—7 Einspritzungen. 5—6 Injectionen entsprechen in ihrer Wirkung einer nahezu 30tägigen Schmiercur. Die Injectionen erzeugen nur einen geringen Schmerz und mässige Infiltration im subcutanen Gewebe.

Anwendung und Dosirung. Aeusserlich s. im Text.

Schwimmer wendet die Sozojodolsalze nach folgender Verschreibung an:

1. Rp. Zinci sozojodolici 1·0—2·5
Aqu. destill. 200·0
Tr. laudani simpl. 5·0
Bei acuten Formen der Blennorrhoe.

2. Rp. Zinci sozojodolici 1·5—2·0
Bismuthi salicyl. 20·0
Aqu. destill. 200·0
Bei chronischer Blennorrhoe.

3. Rp. Zinci sozojodol. 1·0
Aqu. destill.
Glycerini aa. 10·0
S. zum Einpinseln.
Bei katarrh. Affectionen der Nasenschleimhaut.

4. Rp. Natrii sozojodol. 1·0—2·0
Pulv. Lycopodii 5·0—20·0
S. Streupulver für offene Bubonen.

5. Rp. Natrii sozojodol. 2·0
Paraff. liqu.
Lanolin aa. 10·0
M. f. Unguent.

6. Rp. Kalii sozojodol. 2·0
Vaselini 10·0—20·0
Bei Brandwunden.

7. Rp. Hydr. sozojodol. 1·0
Amyli pulv. 10·0—20·0
Bei Helkosen und syphil. Geschwüren.

8. Rp. Hydr. sozojodol. 1·0
Vaselini 20·0
Wie bei Formel 7.

9. Rp. Hydr. sozojodol. 0·80
Kalii jod. 1·60
Aqu. destill. 10·00
S. zur subcutanen Injection.

Literatur: *O. Lassar*, Ueber das Sozojodol. Therap. Monatsh. 1887, pag. 439. — *M. A. Fritsche*, Ueber die Sozojodoltherapie auf rhino-laryngologischem Gebiete. Therap. Monatsh. 1888, pag. 283. — *Max Cohn*, Ueber die Wirkung des Calomel bei gleichzeitiger Anwendung einiger substituirter Jodpräparate. Inaug.-Dissert. Berlin 1888. — *Nitschmann*, Beitrag zur Sozojodoltherapie. Therap. Monatsh. 1889, pag. 16. — *O. Seifert*, Ueber Sozojodolpräparate. Münchener med. Wochenschr. 1888, Nr. 47. — *Josef Herzog*, Ueber Anwendung der Sozojodolpräparate bei Nasen- und Halsaffectionen. Therap. Monatsh. 1889, pag. 364. — *Karl Stern*, Ueber die therapeutische Verwendung der Sozojodolpräparate mit besonderer Berücksichtigung der Rhino- und Laryngologie. Inaug.-Dissert. Berlin 1889. — *Schwimmer*, Therapeutische Erfahrungen über einige Sozojodolpräparate, insbesondere über das Hydrargyrum sozojodolicum. Wiener klin. Wochenschr. 1891. — *Julius Koch*, Ueber Sozojodolpräparate. Wiener klin. Wochenschr. 1891, Nr. 43 und 44. — *Klamann*, Sozojodolquecksilber gegen Ohrpolypen. Allg. med. Central.-Ztg. 1892, Nr. 49. — *P. Guttmann*, Einblasungen von Sozojodolnatrium in die Nasenhöhle gegen Keuchhusten. Therap. Monatsh. 1893, pag. 15. — *Rosinski*, Zur Sozojodolbehandlung eiternder Wunden und Geschwüre. Therap. Monatsh. 1893, pag. 599. — *Dräer*, Deutsche med. Wochenschr. 1894, Nr. 27 und 28.

Guajacol $C_6H_4\langle{}^{OCH_3\,(1)}_{OH\quad(2)}$ Brenzcatechinmonomethyläther.

Guajacolum.

Das Guajacol, nach seiner chemischen Constitution der Monomethyläther des Brenzcatechins, bildet einen Hauptbestandtheil des durch Destillation von Buchenholztheer gewonnenen Creosots.*) Nach *Sahli* dürfte die Wirksamkeit des in neuerer Zeit empfohlenen Creosots in erster Reihe vom Guajacol herrühren, welches darin zu 60—90 Procent enthalten ist. Nachdem *Sahli* gefunden, dass das Guajacol bei Phthisikern in gleicher Weise wie das Creosot den Hustenreiz mildernd, die Secretion beschränkend und appetitverbessernd wirkt, überdies in Geschmack und Geruch angenehmer wie jenes ist, war die Anregung zu einem eingehenden Studium der therapeutischen Wirkung des Guajacols gegeben, welches uns bis nun die vielfache Anwendbarkeit des Mittels lehrte.

Darstellung. Man erhält das Guajacol aus dem bei der Destillation des Buchenholztheercreosotes zwischen 200—205° C. übergehenden Antheile. Dieser wird als rohes Guajacol gesammelt, zur Entfernung der stark sauren Producte mehrmals mit mässig starkem Ammoniak geschüttelt und nochmals fractionirt. Die niedrig siedende Hauptfraction wird in dem gleichen Volumen Aether gelöst, und mit einem kleinen Ueberschuss einer sehr concentrirten alkoholischen Lösung von Kalihydrat versetzt. Hierbei scheidet sich das in Aether unlösliche Guajacolkalium ab, welches nach dem Waschen mit Aether

---

*) Ausser dem Guajacol sind im Creosot überdies Kresole $C_6H_4(CH_3)OH$ und Kreosol (Phlorol) $C_6H_3 . CH_3 . OCH_3 . OH$ enthalten.

und nachdem es aus Alkohol umkrystallisirt wurde, mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt wird. Das hierdurch frei gewordene Guajacol wird schliesslich durch nochmalige Rectification in reinem Zustande erhalten.

Das Guajacol bildet eine farblose, etwas lichtbrechende Flüssigkeit von aromatischem, nicht unangenehmem Geruche, die bei 200 bis 204° C. siedet, vom specifischen Gewicht 1·117 bei 15° C. Im Wasser löst es sich schwer (1 : 70—80), in Alkohol, Aether, Fetten, Oel dagegen ist es leicht löslich. Die wässerige Lösung wird auf Zusatz von Eisenchlorid missfarbig, die alkoholische Lösung gibt auf Zusatz von sehr wenig Eisenchlorid eine rein blaue, auf weiteren Zusatz von Eisenchlorid eine smaragdgrüne Färbung (charakteristische Reaction). Dem Lichte ausgesetzt, trüben sich Guajacollösungen unter Abscheidung harzartiger Substanzen.

Die Prüfung des Guajacols auf Reinheit wird zunächst die physikalischen Eigenschaften und die oben erwähnten Reactionen desselben in Betracht ziehen. Präparate mit niedrigerem specifischen Gewicht, wie oben angegeben, sind entschieden zu verwerfen. Werden 5 Ccm. Guajacol mit 10 Ccm. Glycerin gemischt, so scheidet sich reines Guajacol wieder völlig ab, käufliches (35procentiges) löst sich, solches von etwa 70 Procent scheidet sich aber auch zum grössten Theil wieder ab. 2 Ccm. Guajacol mit 2 Ccm. Natronlauge von 1·30 specifischem Gewicht gemischt, erwärmt sich; auf Zimmertemperatur abgekühlt, erstarrt die Probe in reinem Guajacol zu einer weissen krystallinischen Masse, während sie bei unreinem Guajacol flüssig bleibt. Es soll nur das reinste für medicinalen Gebrauch verkäufliche Guajacol verwendet werden. Doch auch eine solche Substanz ist im chemischen Sinne noch nicht rein zu bezeichnen, denn sie enthält noch immer etwas Kreosol, Xylenole, Veratrol und chinonartige Substanzen beigemengt.

Das synthetische Guajacol, durch Methyliren von Brenzcatechin dargestellt, ist bis nun therapeutisch noch nicht verwendet worden.

Physiologische Wirkung. Im Guajacol, dem Monomethyläther des Brenzcatechins, ist durch die Umwandlung des Hydroxyl in Methoxyl die krampferregende Wirkung des Brenzcatechins erheblich abgeschwächt; ebenso auch die blutdruckerniedrigende Wirkung des Brenzcatechins. Das Guajacol verlässt den Körper in Form der entsprechenden Aetherschwefelsäure durch den Harn *(Marfori)*. Zum Nachweis des Guajacols im Harn versetzt man denselben mit etwas concentrirter Salzsäure, destillirt im Dampfstrom, schüttelt zur Entfernung der sauren Producte mit mässig starkem Ammoniak aus und unterwirft den Rückstand der fractionirten Destillation. Mit dem Destillat verfährt man nach der oben für die Darstellung des Guajacols angegebenen Weise.

Wird auch das zweite Hydroxyl des Brenzcatechins in Methoxyl umgewandelt, so entsteht das Veratrol, welches statt der krampferregenden starke lähmende Eigenschaften besitzt. Befindet sich statt des zweiten Methoxyl die Gruppe Aethoxyl im Molecül, so zeigt das Mittel hypnotische Eigen-

schaften und seine Giftigkeit ist herabgesetzt. Der Eintritt der Aethylgruppe ändert den Charakter der Substanz nicht, sondern bedingt nur eine geringere Giftigkeit.

Nachdem *Penzoldt* im Jahre 1887 auf das Guajacol als den wahrscheinlich wirksamen Bestandtheil des Creosots hingewiesen, hat *Sahli* bald darauf dasselbe zur Behandlung tuberculöser Processe an Stelle des Creosots empfohlen. *Schüller, Fraentzel* und *Horner* bezeichneten bald darauf, dass das Guajacol sich mit gleichem Resultate verwenden lässt wie das Creosot. *Horner* und *Schetelig* constatirten überdies eine Abnahme der Tuberkelbacillen im Sputum der Phthisiker. Nach *Bourget* reizt das Guajacol weniger und wird auch von der Magenschleimhaut besser vertragen als Creosot.

Schetelig und *Meissen*, die das Guajacol in Form von subcutanen Injectionen bei fieberhafter Phthise versuchten, fanden, dass nach Gaben von 0·5 Grm., sicherer nach 1·0 schon ein Abfall der Temperatur um 1—2° C. eintrat, und zwar unter starkem Schweissausbruch; Collapstemperaturen wurden nicht beobachtet. Nach *Polyák* folgt dem Temperaturabfall vier Stunden nach Verabreichung ein starker Schüttelfrost und diesem alsbald wieder fieberhafte Temperatur. Er konnte keinen Unterschied der Wirkung zwischen Creosot und Guajacol constatiren, doch hält er die Anwendung des Guajacols für zweckmässiger, weil man davon viel geringere Mengen brauche. Spätere Erfahrungen, namentlich mit benzoësaurem Guajacol (s. d.), führten *Sahli* zur Ansicht, dass das Guajacol keineswegs in der Weise wirke, dass es die Tuberkelbacillen der Lunge durch das im Blute circulirende Guajacol vernichtet oder auch nur schädigt. Er hält dafür, dass das Guajacol nur durch seine Wirkung auf den Magen als Stomachicum einen günstigen Einfluss auf die Phthise ausüben könne; dabei wäre es immerhin möglich, dass diese Magenwirkung auf antiseptischen Eigenschaften des Mittels beruht.

Nach *Hölscher* und *Seifert* kreist das resorbirte Guajacol nicht in freiem Zustande im Blute, sondern in Form einer noch nicht genau bekannten Verbindung, welche die ätzenden giftigen Eigenschaften des freien Guajacols nicht mehr besitzt und auf Tuberkelbacillen ohne jede Wirkung ist. Nach ihrer Ansicht soll sich alles Guajacol an im

kranken Körper kreisende labile Eiweissstoffe zu Verbindungen anlegen, welche ungiftig sind und nun der Oxydation anheimfallen. Durch Vernichtung solcher Krankheitsproducte würden auch die Krankheitssymptome, wie Fieber, Nachtschweiss, Verdauungsstörungen, beseitigt.

Jawicky fand das Mittel bei Kehlkopfschwindsucht in einigen Fällen in Form von Pinselungen local angewendet wirksam. Auf Grund seiner Erfahrungen an Schwerkranken hält er dafür, dass das Guajacol im Anfange der Lungenschwindsucht gute Erfolge gibt; bei mehr oder weniger ausgesprochenen Affecten des Lungengewebes bewirkt es jedoch nur Erleichterung einiger Symptome, ohne auf den Grundprocess Einfluss auszuüben.

Von therapeutischer Bedeutung schien die Beobachtung von *Sciolla* zu werden, dass es möglich ist, bei fieberhaften Affectionen durch Einpinselungen von 2—10 Ccm. Guajacol an beliebiger Stelle der äusseren Haut, nachdem diese mit einem Verbande luftdicht abgeschlossen wurde, im Laufe von 3—4 Stunden die Körpertemperatur um mehrere Grade herabzudrücken, welche sodann nach 6—8 Stunden oft unter Schüttelfrost wieder rasch ansteigt. *Stolzenberg* und *Robillard* bestätigten die Angaben von *Sciolla*. Ersterer fand auch, dass bei der Einathmung mittelst der *Curschmann*'schen Maske das Guajacol diese antipyretische Wirkung nicht ausübt. Nach *Stolzenberg* soll die Anfangsdosis bei Erwachsenen 2 Ccm. nicht überschreiten, nach *Robillard* wirken schon 0·5 Grm. Wird es gut vertragen und ein geeigneter Temperaturabfall durch 2 Ccm. noch nicht erreicht, so kann man mit der Dosis steigen, man wird jedoch kaum nöthig haben, die Dosis von 4 Ccm. zu überschreiten. Ein schädlicher Einfluss von Dosen bis zu 4 Ccm. auf die inneren Organe ist bis jetzt nicht beobachtet worden. Bei grösseren Gaben kann es zu Collapserscheinungen kommen. Die den Abfall der Temperatur begleitenden Erscheinungen (starker Schweiss und ausgesprochener Guajacolgeschmack) und das meist unter Schüttelfrost sich wieder einstellende Fieber wirken bei öfterer Wiederholung so schwächend auf die Kranken ein, dass das Guajacol als Fiebermittel zu längerem und anhaltendem Ge-

brauche nicht zu empfehlen ist. Ein Einfluss der äusseren Application des Guajacols in Form von Einpinselungen der Haut auf den Gesammtverlauf irgend einer Krankheit hat sich durch die bisherigen Beobachtungen nicht feststellen lassen *(Stolzenberg). Aporti* versuchte die endermatischen Guajacolpinselungen in Lösungen von Guajacol in Glycerin (1:2 oder 1:1) als Analgeticum bei Neuralgien, Neuritis, Gelenksschmerzen. Es wurden zwei- bis dreimal täglich 3 bis 5 Ccm. dieser Mischungen an den schmerzhaften Stellen aufgetragen, darauf mit impermeablem Stoffe und hydrophiler Watte die kranke Partie bedeckt. Die Wirkung war eine sehr prompte und hielt durch 4—8 Stunden an. Nur bei hoch fiebernden Kranken muss man wegen der Möglichkeit eines Collapses vorsichtig sein. Hier und da kamen Nekrosen der oberflächlichen Gewebsschichten zur Beobachtung. *Caessorici* und *Miron Sigaela,* auch *Garofalo* bepinselten bei Pleuritis exsudativa die kranke Brustseite täglich des Abends mit einer Mischung von 5·0 Guajacol und 25·0 Tinct. jodi, das Fieber fiel bedeutend ab und die Exsudate wurden rasch resorbirt.

In gleicher Weise wie die epidermatische wirkt auch die subcutane und rectale Application des Guajacol; doch ist erstere Anwendungsart die einfachste und wirksamste.

Die Resorption des Guajacols durch die Haut geht sehr schnell vor sich, es kann schon $^1/_4$ Stunde nach der Einpinselung im Urin nachgewiesen werden, die Elimination ist schon nach 24 Stunden fast beendet; man findet nach dieser Zeit 50% der eingepinselten Menge im Urin wieder, wenn diese 2—4 Grm. nicht übersteigt; der Procentsatz wird um so geringer, je grösser die eingeführte Menge ist *(Linossier* et *Lannois).* Das Auftreten von Peptonurie als Nebenerscheinung geben *Forlanini* und *Amiotti* an. *Guinard* hält den Temperaturabfall nach Guajacolpinselungen nicht für die Wirkung einer Resorption durch die Haut, sondern für einen reflectorischen Effect auf die thermogenetischen Centren durch Reizung peripherer cutaner Nervenendigungen. Das Auftreten von Guajacol im Harn beruht wohl ausschliesslich auf der Aufnahme desselben durch die Lunge. Er findet auf Grund zahlreicher Thierversuche ebenfalls, dass die Einathmung des Mittels nicht im Stande ist, eine Wirkung auf die Temperatur auszuüben. Dass ein auf der Bahn der Nerven vermittelter Reiz vorliegt, wird durch das spätere Wiederansteigen der niedergedrückten

Körperwärme, auch wenn Guajacol noch auf der Haut ist, erwiesen, ferner durch das Ausbleiben obigen Effectes bei aufgehobener Nervenleitung und schliesslich durch den Parallelismus zwischen Intensität der Irritation und Absinken der Temperatur.

Th. Clemens versuchte das Guajacol in Gaben von 6 bis 10 Tropfen 3mal täglich in einem Esslöffel voll Milch genommen mit gutem Erfolg bei Diabetes. Auch die Verabreichung in einem Eierbecher voll Leberthran empfiehlt sich, wo dieses vertragen wird.

Auch Vergiftungen in Folge medicamentöser Anwendung des Guajacols durch irrthümliche Verabfolgung grösserer Dosen sind schon mehrfach beobachtet worden.

v. Mosetig-Moorhof berichtet über einen Fall, in welchem schon 1 Grm. einer Mischung von 150 Th. Guajacol und 20 Th. Jodoform bei fungöser Gelenksentzündung einem 8jährigen Mädchen in das Kniegelenk injicirt, das Auftreten von Cyanose, Dyspnoe, Bewusstlosigkeit und vorübergehende Amaurose verursachte. Nach Injection mehrerer *Pravaz*'schen Spritzen zu einer Zeit, in der *v. Mosetig* über die Giftigkeit des Guajacols noch nicht belehrt war, unterlagen Kranke in tiefem Koma unter den Symptomen einer Herzparalyse ungefähr eine Stunde nach der Injection.

O. Wyss berichtet über eine Vergiftung bei einem 9jährigen Mädchen, welchem irrthümlicher Weise 5 Ccm. Guajacol gegeben wurden. 15 Minuten später verfiel das Kind in grosse Apathie. Das Gesicht blauröthlich gedunsen, Cornealreflex beinahe geschwunden, die Pupillen reagirten nicht mehr, Puls 134. Erst nach $^3/_4$ Stunden hat das Kind erbrochen, und nun wurde an dem Geruch des Erbrochenen die Vergiftung mit Guajacol erkannt. Trotz Ausspülung des Magens und Injection von Kampfer traten bald cyanotische Flecken an den Extremitäten, Somnolenz, Vergrösserung der Milz und der Leber, Albuminurie und Ikterus auf. Das Kind erlag 3 Tage nach der Aufnahme des Guajacols. Die Section ergab Entzündung der ersten Verdauungswege, Schwellung der Milz, acute hämorrhagische Entzündung der Niere mit Hämaturie und Hämoglobinurie. Im Urin wurde ausser Eiweiss, Blutfarbstoff, Cylinder und Gallensäuren ein eigenthümliches Sediment gefunden, welches eine Verbindung des Guajacols darstellte, die überdies auch in einigen Harncanälchen aufgefunden wurde.

Dosirung. Innerlich in Gaben von 0·05—0·1 Grm. in Leimkapseln oder Pillen, mit allmäliger Steigerung der Gabe bis täglich 0·5—1·0 Grm. Auch als Mixtur in Form einer 1procentigen Lösung aus 2 Guajacol, 20 Weingeist und 180 Wasser, wovon täglich 2 Esslöffel voll nach den Mahlzeiten zu nehmen sind *(Sahli)*; in $^1/_2{}^0$ bis 1procentiger Lösung in Leberthran. Als Klysma eine Guajacolemulsion bestehend aus 15 Grm. Olivenöl, 10 Tropfen = = (0·5 Grm.) Guajacol, 250 Grm. Wasser und 1 Eidotter. Als Einreibung 0·5 bis 2 Ccm., mit Lanolin und Fett oder Oel gemischt.

Die Einreibungen nach *Sciolla* und *Stolzenberg* s. o., subcutan injieirt 0·5—1·0 pro dosi nach *Schetelig* und *Meissen*. *Polyák* injicirte als maximale Dosis 2 Grm., als maximale Tagesdosis 3 Grm. Zur Inhalation 25—30 Tropfen auf 1000·0 Wasser *(Schüller)*.

Bei Phthise kann es nach folgenden Formeln verabreicht werden:

1. Rp. Guajacoli 13·5
Tinct. Gentianae 30·0
Spir. vini rectificati 250·0
Vini Xerens. q. d. ad colat. 1000·0
M. D. S. 2—3mal täglich 1 Esslöffel voll in einem Weinglase Wasser zu nehmen. *Fraentzel.*

2. Rp. Guajacoli 7·5
Tinct. chinae 20·0
Vin. malaccens. 1000·0

Man beginnt mit einem Esslöffel (d. h. 0·5 Guajacol) bei jeder Mahlzeit und steigt allmälig auf 2, selbst 3 Esslöffel. *Bourget.*

3. Rp. Guajacol. 2·0
Spiritus 20·0
Tinct. Gentian. 20·0
Extr. Coffeae conc. 20·0
Aq. dest. 200·0
M. D. S. Täglich 2—4 Esslöffel.

Literatur: *Sahli*, Ueber Guajacol. Therap. Monatsh. 1887, pag. 452. — *Fraentzel*, Erfahrungen bei Lungentuberculose. Sitzung des Vereines für innere Medicin am 6. Februar 1885. — *J. Horner*, Ein kleiner Beitrag zur Anwendung des Guajacol bei Lungentuberculose. Prager med. Wochenschr. 1888, Nr. 17. — *Dr. Bourget*-Genf, Intensive Behandlung der Lungentuberculose mit Guajacol und Creosot. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1889, 15. Mai. — *Dr. L. Polyák*-Görbersdorf, Ueber den Werth der Creosot- und Guajacol-Injectionen bei Phthisikern. Orvosi Hetilap. 1889, Nr. 40. Therap. Monatsh. 1889, pag. 594. — *Meissen*-Falkenstein im Taunus, Guajacol bei Phthise. Therap. Monatsh. 1889, pag. 400. — *Sahli*, Ueber das benzoësaure Guajacol und über die Ursache der günstigen therapeutischen Wirkung der Creosot- und Guajacolpräparate bei gewissen Fällen von Lungentuberculose. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1890, Nr. 16. — *A. P. Jawicky*, Ueber Anwendung des Guajacols bei Lungen- und Kehlkopfschwindsucht. Medicinskoe Obossrenie, 1889. Therap. Monatsh. 1891, pag. 200. — *Fritz Hölscher* und *Richard Seifert*, Ueber die Wirkungsweise des Guajacols. Berliner klin. Wochenschr. 1892, Nr. 3. — Stabsarzt *Stolzenberg*, Ueber die äussere Anwendung von Guajacol bei fieberhaften Erkrankungen. Aus der III. medicinischen Klinik des Prof. *Senator* in Berlin. Berliner klin. Wochenschr. 1894, Nr. 5. — *Th. Clemens*, Guajacol bei Diabetes und gegen die Polyurie der Diabetiker.

Allg. med. Central-Ztg. 1894, Nr. 12. — *Robillard*, Action antipyrétique des badigeonnages du Guajacol sur la peau. Gaz. de Paris 1893, LXIV, 37. — *P. Marfori*, Sull' azione fisiologica di alcuni prodotti di sostituzioni del guaiacolo. Arch. di Farm. e Terap. 1893, pag. 545. Schmidt's Jahrb. Bd. 241, pag. 236. — *C. Forlanini* und *E. Amiotti*, Ueber die Einführungsarten des Guajacols im Organismus. Gaz. med. di Torino. 1893, 43—45. — *L. Guinard*, A propos de l'emploi du guaïacol en badigeonnages épidermiques, comme procédé d'antipyrèse. Bull. général de thérapeutique. 30. October 1893. Centralbl. f. innere Med. 1894, pag. 249. — *G. Linnosier* et *M. Lannois*, De l'absorption cutanée du Guaïacol. Lyon méd. 1894, Nr. 13. — *W. S. Thayer*, Note on the value Guajacol applied externally as an antipyretic. Med. News. 1894, Nr. 13; Centralbl. f. klin. Med. 1894, 35. — *Aporti*, Analgetische Wirkung des Guajacol. Gazz. degli ospedali. 1894, Nr. 75, pag. 811.

Guajacolbenzoat, $C_6\,H_4{\genfrac{}{}{0pt}{}{O\,CH_3}{CO\,.\,O\,.\,C_6\,H_5}}$, Benzosol, Benzoylguajacol, *Guajacolum benzoicum.*

Um dem Guajacol die den Verdauungstract reizenden Eigenschaften zu nehmen, empfahl *Sahli* die Anwendung desselben in der Form eines Esters, welcher ebenso wie das Salol erst im Darmcanal, beziehungsweise in Fäulnissgemengen in seine beiden Componenten gespalten wird. Als solchen führte er das Benzoylguajacol ein — also ein Guajacol, in welchem das H-Atom der Hydroxylgruppe durch den Rest der Benzosäure — $C_6\,H_5\,.\,CO$, Benzoyl — ersetzt ist. Der Guajacolgehalt beträgt 54 Procent.

Das Benzoylguajacol bildet in reinem Zustande ein farbloses, fast geruch- und geschmackloses krystallinisches Pulver, unlöslich in Wasser, leicht löslich in Chloroform, Aether, in heissem Alkohol, welches bei 56—58° C. schmilzt. Ein aus synthetischem Guajacol hergestelltes Präparat schmilzt nach *Thoms* bei 59° C. Durch alkoholische Kalilauge wird es in der Wärme in seine Componenten gespalten. Durch concentrirte Schwefelsäure wird es mit citronengelber Farbe gelöst. Die alkoholische Lösung wird durch Eisenchlorid nicht charakteristisch gefärbt.

Das Benzosol wurde von Phthisikern zu 1·5—2 Grm. und selbst 10 Grm. täglich gut vertragen; bald nach der Einnahme entsteht ein leichter Guajacolgeschmack, der aber nicht lange anhält, sonst sind keine unangenehmen Nebenwirkungen des Mittels beobachtet worden. Kindern kann man

das Benzosol auch mit Pastillen von Cacao, Zucker oder mit Zusatz von Ol. oder Spirit. Menthae geben *(F. Walzer)*. *Sahli* konnte jedoch eine Wirkung des Benzosols bei Phthise nicht constatiren. Er hält eine etwaige günstige Wirkung der Guajacolpräparate bei Phthisis für keine specifische in dem Sinne, dass die Tuberkelbacillen der Lungen durch das im Blut circulirende Guajacol geschädigt werden. Die günstige Guajacolwirkung erscheint ihm als directe Wirkung auf den Magen, eine Wirkung, welche das im Magen unlösliche Benzosol nicht erzielen könne. Man darf also das Benzosol keineswegs als Ersatzmittel des schon im Magen wirkenden Creosots, beziehungsweise Guajacols auffassen.

Bei Diabetes fand *Marian Piatkowski* das Benzosol in Gaben von 3—4 Grm. täglich, günstig wirkend; seine Angaben wurden durch die Erfahrungen von *Lins*, von *v. Jaksch* und von *Palma* nicht bestätigt. Nach letzterem wirkte das Mittel schon nach wenigen Tagen den Darm heftig reizend. In einem von *v. Jaksch* behandelten Falle von Diabetes scheint das Benzosol toxisch gewirkt zu haben. Bei der Section fand sich acute Enteritis des Dünndarmes, die in vivo Ikterus hervorgerufen hatte und die wahrscheinlich durch das aus dem Benzosol abgespaltene Guajacol hervorgerufen wurde.

Dosirung. Innerlich in Gaben von 0·25 Grm. 3mal täglich allmälig steigend bis zur Tagesgabe von 2·5 Grm. Als Darmantisepticum 1—10 Grm. täglich.

Literatur: *Sahli*-Bern, Ueber das benzoësaure Guajacol und über die Ursache der günstigen therapeutischen Wirkung der Creosot- und Guajacolpräparate bei gewissen Fällen der Lungentuberculose. — *F. Walzer*, Ueber Benzoylguajacol als Ersatzmittel des Creosots. Allg. med. Central-Ztg. 1891, pag. 43. — *Marian Piatkowski*, Benzosol gegen Diabetes. Wiener klin. Wochenschr. 1892, 51. — *Josef Lins*, Ueber die Behandlung zweier Fälle von Diabetes mellitus mit Benzosol. Ibidem. 1893, 23. — *v. Jaksch*, Ein Fall anscheinender Intoxication mit Benzosol. Prager med. Wochenschr. 1893, 6. — *Paul Palma*, Zur Frage der Benzosoltherapie (Klinik *v. Jaksch*). Berliner klin. Wochenschr. 1893, 46.

Als dem Guajacolbenzoat analog constituirte Verbindungen des Guajacols, deren Anwendung bei Phthise und als Darmantisepticum theoretisch begründet erscheint, die jedoch klinisch bisher noch nicht hinreichend geprüft sind, wären zu nennen:

Guajacolsalicylat, $C_6H_4\begin{smallmatrix}/OH \\ \backslash CO.O.C_6H_4.OCH_3\end{smallmatrix}$, Guajacolsalol, Guajacolum salicylicum, ein weisses, geruch- und geschmackloses krystallinisches Pulver vom Schmelzpunkt 65° C., fast unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol, Aether und Chloroform. Es soll bei Phthisikern in Gaben von 1—10 Grm. täglich den Appetit erregen und die Verdauung befördern; auch als Darmantisepticum soll es wirksam sein.

Guajacolcarbonsäure, $C_6H_3\begin{smallmatrix}OH \\ OCH_3 \\ COOH\end{smallmatrix} + 2H_2O$, Methoxysalicylsäure. *Acidum guajacolocarbonicum.* Die Guajacolcarbonsäure, von Dr. *v. Heyden's* Nachfolger dargestellt, kann nach ihrer chemischen Constitution als Guajacolcarbonsäure oder auch als Salicylsäure aufgefasst werden, in welcher ein Atom Wasserstoff des Benzolkerns durch die Oxymethylgruppe ersetzt ist.

Darstellung. Entsprechend der Bildung von Salicylsäure bei der Einwirkung von Kohlensäurehydrid auf Phenolnatrium wird auch die Guajacolcarbonsäure in der Weise dargestellt, dass man über erhitztes Guajacolnatrium Kohlensäure leitet. Dabei entsteht das Natriumsalz der Guajacolcarbonsäure. Aus der wässerigen Lösung dieses Salzes wird die freie Säure durch Ansäuern ausgefällt und durch Krystallisation aus heissem Wasser oder verdünntem Alkohol gereinigt.

Sie stellt ein krystallinisches, sauer reagirendes, weisses Pulver von bitterem Geschmacke dar, welches sich in kaltem Wasser schwer, in heissem ziemlich leicht, in Alkohol und in Aether auch in Natriumbicarbonatlösung leicht löst. Die wasserfreie Säure schmilzt bei 148—150° C. Die kalte wässerige Lösung wird durch Eisenchloridlösung rein blau gefärbt.

Das Natriumsalz der Guajacolcarbonsäure, Natrium guajacolcarbonicum, erhält man durch Neutralisiren der Guajacolcarbonsäure in verdünnter alkoholischer Lösung mit eisenfreiem Natriumbicarbonat.

Weisses, krystallinisches, im Wasser leicht lösliches Pulver von schwach saurer oder neutraler Reaction. Die wässerige Lösung wird durch Eisenchlorid schwach blau gefärbt.

Die Guajacolcarbonsäure (sowie das Natriumsalz derselben) dürfte nach ihrem chemischen Bau als Carbonsäure eines Phenols eine der Salicylsäure ähnliche, jedoch durch die Gegenwart der Oxymethylgruppe gemilderte antirheumatische Wirkung äussern. Bis jetzt sind jedoch therapeutische Versuche mit dem Mittel noch nicht bekannt.

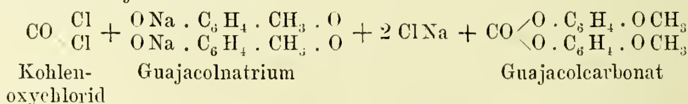
Literatur: *B. Fischer,* Die neueren Arzneimittel. 6. Aufl. Berlin 1894.

Guajacolcinnamat, Styrakol, $C_6H_5.CH{=}CH.COO.C_6H_4.OCH_3$ Zinnamylguajacol, zimmtsaures Guajacol, Guajacolum cinnamylicum.

Es bildet lange, farblose, bei 130° C. schmelzende Nadeln, in Wasser nahezu unlöslich, in Alkohol, Chloroform, Acetol löslich. Die Verbindung soll stark antiseptisch wirken und wird äusserlich zur Heilung von Wunden und Geschwüren, innerlich in Gaben von mehrmals täglich 1 Grm. gegen chronischen Magen- und Darmkatarrh, auch gegen Blasenkatarrh empfohlen.

Guajacolcarbonat, $CO\langle{}^{O.C_6H_4OCH_3}_{O.C_6H_4OCH_3}$, Kohlensäureäther des Guajacols. *Guajacolum carbonicum.* Das Guajacolcarbonat wurde von *R. Seifert* und *F. Hölscher* als ein Mittel eingeführt, welches bei Behandlung der Phthise vor dem Guajacol und Creosot die Vorzüge der chemischen Reinheit und des Mangels einer Reizwirkung auf die Schleimhäute darbietet.

Es entsteht bei der Einwirkung von 1 Molecül Kohlenoxychlorid auf 2 Molecüle Guajacolnatrium.



$$CO\begin{matrix}Cl\\Cl\end{matrix} + \begin{matrix}ONa.C_6H_4.CH_3.O\\ONa.C_6H_4.CH_3.O\end{matrix} + 2\,ClNa + CO\langle\begin{matrix}O.C_6H_4.OCH_3\\O.C_6H_4.OCH_3\end{matrix}$$

Das sich unlöslich abscheidende Guajacolcarbonat wird mit Sodalösung gewaschen und aus Alkohol umkrystallisirt.

Es bildet ein krystallinisches, neutrales, weisses Pulver, unlöslich in Wasser, wenig löslich in kaltem Alkohol, leicht in heissem Alkohol, ferner in Chloroform und Benzol. In Glycerin und in fetten Oelen löst es sich nur wenig. Die Krystalle schmelzen bei 86—90° C.

Als Identitätsreaction kann die Zerlegung des Guajacolcarbonats in Kohlensäure und Guajacol durch alkoholische Kalilauge benützt werden. Nach dem Ansäuern des Reactionsproductes lässt sich das Guajacol durch Ausschütteln von Aether gewinnen und durch die auf pag. 201 mitgetheilten Reactionen erkennen.

Das Guajacolcarbonat enthält 91·5 Procent Guajacol.

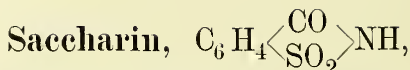
Den Hauptvorzug des Guajacolcarbonats gegen das Guajacol bildet unstreitig der Umstand, dass es die Verdauungsorgane in keiner Weise belästigt. Den gesunden Magen verlässt es unverändert, erst im Darme spaltet es sich in Guajacol und Kohlensäure. Diese Spaltung dürfte aber schon im Magen eintreten, wenn sich darin saprophytische und parasitäre Bacterien finden. In einem solchen Falle würde dann das Mittel auch im Magen gährungs-

hemmend wirken. Das im Magen oder Darm abgespaltene Guajacol ist chemisch rein; es wird rasch absorbirt und durch den Harn in Form von Guajacolätherschwefelsäure ausgeschieden. Dieser letztere Umstand, der dem bekannten Verhalten der Phenole im thierischen Organismus gemäss ist, widerlegt aber vollends die Theorie von *Seifert* und *Hölscher* über die Art der Wirkung des Guajacols im Blute des Phthisikers. Wie schon bei Guajacol erwähnt, soll sich das Guajacol an labile, giftige Eiweissstoffe im Blute, und zwar vermittelst des im Eiweissmolecüle enthaltenen Schwefels anlagern und auf diese Weise das Blut von diesen giftigen Stoffen befreien. Wohl wird diese Wirkung des Guajacols gleichsam als Zwischenstufe der Bildung der Guajacolschwefelsäure im Organismus dargestellt, jedoch diese Zwischenstufe ist bis jetzt nicht isolirt und wir müssen fragen, warum nur das Guajacol und nicht auch die übrigen Phenole, welche bisher therapeutisch versucht wurden, die Eigenschaft besitzen sollte, die giftigen und labilen Eiweissreste unschädlich zu machen? Thatsächlich bis jetzt ist nur der Umstand, dass alle phenolartigen Körper, sobald sie im Organismus zu den entsprechenden Aetherschwefelsäuren umgewandelt sind, als therapeutisch indifferente Körper betrachtet werden müssen.

Bis jetzt hat das Guajacolcarbonat eine ausgedehntere Verwendung nicht gefunden. Es kann selbstverständlich in allen Fällen versucht werden, in denen das Guajacol bis nun empfohlen wurde. *Schüller* glaubt, dass man mit letzterem allein ganz gut auskomme. *Seifert* und *Hölscher*, die das Guajacol als ein specifisch wirkendes Schwindsuchtsmittel betrachten, beobachteten bei Phthisikern unter Behandlung mit Guajacolcarbonat eine Besserung des Appetits, Hebung des Ernährungszustandes und der allgemeinen Widerstandsfähigkeit, Husten und Auswurf nahmen ab, Fieber und Nachtschweisse schwanden. In letzterer Zeit empfahl *F. Hölscher* das Mittel bei Typhus (Morgens und Abends je 2·0), hier wirkte es namentlich auf den Verdauungscanal günstig, die Zersetzung des Darminhaltes lässt nach, es treten festere Stühle ein; die Krankheit verlief ohne Störung des Sensoriums und auch die katarrhalischen Erscheinungen der Bronchien waren gemildert.

Dosirung. Innerlich Morgens oder Abends oder zu beiden Zeiten 0·5—1·0 Grm. pro dosi allmälig steigend bis zu 6 Grm. pro die.

Literatur: *Richard Seifert* und *Fritz Hölscher*, Ueber die Anwendung von Guajacolcarbonat bei Tuberculose. Berliner klin. Wochenschr. 1891, 51. — Dieselben, Ueber die Wirkungsweise des Guajacols. Ibidem, 1892, 3. — *Fritz Hölscher*, Die Behandlung des Typhus mit Guajacolcarbonat. Allg. med. Central-Ztg. 1893, Nr. 45 u. 46.



Saccharin, $C_6H_4\langle{}^{CO}_{SO_2}\rangle NH$,

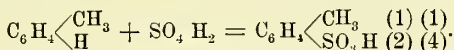
Orthosulfaminbenzoesäureanhydrid, Benzoesäuresulfinid, Toluolsüss, Glusidum.

Saccharinum (Fahlberg).

Bis vor Kurzem waren es, abgesehen von den mehratomigen Alkoholen der Fettsäurereihe, ausschliesslich die Kohlenhydrate, welche durch die Geschmacksnerven die Empfindung des Süssen erregten; in dem von *Fahlberg* und von *Ira Remsen* dargestellten Saccharin begegnen wir einem die Gruppe SO_2 und NH enthaltenden Anhydrokörper der aromatischen Reihe, welcher in noch höherem Grade diese Eigenschaft besitzt. Weil nun das Saccharin süss schmeckt, sollte es bei jener Form des Diabetes, bei welcher der Genuss der Kohlenhydrate aus der Nahrung ausgeschlossen sein soll, als unschädliches Versüssungsmittel Anwendung finden. Die Entziehung der Amylaceen fällt jedoch dem Diabetiker im Allgemeinen nicht deswegen schwer, weil er nach Süssigkeiten lechzt, sondern weil ihm hierbei für den Körperbestand nothwendige Nährstoffe entzogen werden, an deren Aufnahme in der Nahrung er gewöhnt ist. In dieser Beziehung kann ihm aber das Saccharin keinen Ersatz bieten. Es kann sich also keineswegs darum handeln, dem Diabetiker den Zucker mittelst Saccharin zu ersetzen, sondern nur darum, ihn über den Mangel des Zuckers in der Nahrung mittelst Saccharin hinwegzutäuschen.

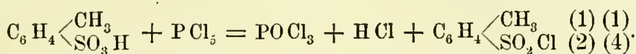
Die Darstellung des Saccharins von *Fahlberg* von der Zusammensetzung $C_7H_5SO_3N$ ist im Principe die folgende: Man behandelt zunächst Toluol $C_6H_5CH_3$ mit concentrirter Schwefelsäure bei einer 100° C. nicht

übersteigenden Temperatur, wobei sich Orthotoluolsulfonsäure und Paratoluolsulfonsäure bilden.



$$C_6H_4{<}^{CH_3}_{H} + SO_4H_2 = C_6H_4{<}^{CH_3}_{SO_3H}\ \begin{matrix}(1)\\(2)\end{matrix}\begin{matrix}(1)\\(4)\end{matrix}.$$

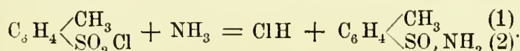
Die entstandenen Sulfonsäuren werden nun mittelst Phosphorpentachlorid in die entsprechenden (Ortho- und Para-) Toluolsulfochloride übergeführt:



$$C_6H_4{<}^{CH_3}_{SO_3H} + PCl_5 = POCl_3 + HCl + C_6H_4{<}^{CH_3}_{SO_2Cl}\ \begin{matrix}(1)\\(2)\end{matrix}\begin{matrix}(1)\\(4)\end{matrix}.$$

Das Paratoluolsulfochlorid krystallisirt aus, während das Orthotoluolsulfochlorid flüssig bleibt, wodurch die Trennung des letzteren von ersterem leicht ermöglicht wird.

Durch Ueberleiten von trockenem Ammoniakgas über das Orthotoluolsulfochlorid wird dieses in das Orthotoluolsulfamid übergeführt:



$$C_6H_4{<}^{CH_3}_{SO_2Cl} + NH_3 = ClH + C_6H_4{<}^{CH_3}_{SO_2NH_2}\ \begin{matrix}(1)\\(2)\end{matrix}.$$

Oxydirt man nun das Orthotoluolsulfamid vorsichtig mit verdünnter Kaliumpermanganatlösung, so wird zunächst die Methylgruppe des Toluols zu COOH und es müsste eine Orthosulfaminbenzoesäure als Endproduct der Reaction erwartet werden. Jedoch setzt man zu dem alkalisch reagirenden Reactionsproducte Säure hinzu, so wird nicht die erwartete Orthosulfaminbenzoesäure abgeschieden, sondern ein Product, welches aus dieser durch Abspaltung von Wasser entsteht, d. i. Orthosulfaminbenzoesäureanhydrid oder Benzoesäuresulfinid, identisch mit dem Saccharin:



$$C_6H_4{<}^{COOH}_{SO_2NH_2} - H_2O = C_6H_4{<}^{CO}_{SO_2}{>}NH$$

Orthosulfaminbenzoesäure — Benzoesäuresulfinid (Saccharin).

Es verhält sich demnach das Saccharin in chemischer Beziehung wie ein Säureanhydrid, dessen Hydrat in freiem Zustande nicht existenzfähig ist. (In gleicher Weise verhalten sich bekanntlich Kohlensäurehydrat, arsenige Säure u. A.)

Das Saccharin stellt ein weisses, schon in geringen Mengen sehr süss schmeckendes, der Hauptmenge nach amorphes Pulver dar. Bei gewöhnlicher Temperatur von kaum wahrnehmbarem Geruch nach Bittermandelöl tritt dieser Geruch beim Erhitzen über 200° C. sehr deutlich auf. Es löst sich in kaltem Wasser nur wenig (1 Th. in etwa 400 Th. Wasser von 25° C.). Die Lösung reagirt sauer, schmeckt jedoch intensiv süss ohne intensiven Nebengeschmack. Aus einer in heissem Wasser gesättigten Lösung des Saccharins scheidet sich dieses während des Erkaltens in nadelförmigen Krystallen aus. Leichter wie in Wasser ist das Saccharin in Aether und noch mehr in Alkohol löslich. Die Löslichkeit des Saccharins in Wasser wird bedeutend erhöht, wenn man die saure Reaction der Lösung mit Alkalilauge oder Alkalicarbonatlösung abstumpft, wobei sich durch Addition von NaOH leicht lösliches

orthosulfaminbenzoesaures Natron bildet. Dieses Natronsalz kommt als „Saccharin leicht löslich“ in den Handel, es besitzt die 450fache Süsskraft des Rohrzuckers.

Die Identität des Saccharins wird auf kurzem Wege durch die Schmelzpunktbestimmung (s. oben) und durch die Heparreaction, welche dasselbe, mit Soda auf Kohle erhitzt, gibt, nachgewiesen. Auf einem Platinblech bei Luftzutritt erhitzt, schmilzt es zunächst unter Entwicklung des Geruches nach Bittermandelöl; es soll schliesslich ohne Rückstand (unorganische Verunreinigungen) verbrennen.

Eine Verfälschung des Saccharins mit Kohlehydraten wird vermuthet, wenn eine Probe desselben, in der 50fachen Menge englischer Schwefelsäure gelöst, sich während des Lösens in der Kälte oder auch beim Erhitzen der Lösung braun färbt. Die alkalische Lösung des Saccharins darf sich bei längerem Erhitzen nicht dunkel färben (Traubenzucker), auch darf sie nicht Kupferoxyd reduciren (Traubenzucker und Milchzucker).

Das Verhalten des Saccharins im Organismus haben *V. Aducco* und *U. Mosso* in Turin (Archivio per le scienze mediche. IX, pag. 407), früher noch *A. Stutzer* (Deutsch-amerikanische Apotheker-Ztg. New-York 1885) und später *E. v. Salkowski, E. Gans, Petschek & Zerner, Nékám* studirt. Es wirkt antifermentativ und verlangsamt auch die Pankreasfäulniss. *Salkowski* fand, dass das Saccharin in gesättigter wässeriger Lösung die Wirkung des Speichels auf Stärke aufhebt, jedoch rührt dies nur von der sauren Reaction der Lösung her, denn wird die Saccharinlösung neutralisirt, so findet die Umwandlung der Stärke in Zucker durch das Ferment des Speichels statt. Nach *Gans* wird aus dem Magen-, respective Darmsaft durch das Saccharin in Pulverform sowohl Pepsin und Labferment als auch pankreatisches Ferment mechanisch mitgerissen, wodurch eben die Eiweissverdauung verlangsamt wird. Diese Verlangsamung findet nicht statt, wenn man statt Saccharin in Pulver, Saccharinlösung verwendet. Als solche eignet sich besonders das saccharinsaure Natron, welches nicht nur in heissem, sondern auch in kaltem Wasser löslich ist. Doch auch dieses darf nicht als Pulver gegeben werden, weil es sich in dieser Form im sauren Magensaft nicht löst. Die Ernährungsversuche von *Salkowski* ergaben, dass beim Hunde durch 1 und 2 Grm. Saccharin weder die Verdauung von Fleisch und Fett, noch die Resorption ungünstig beeinflusst werden. An Tagen, an welchen der Hund 2 Grm. Saccharin erhielt, fand ein relatives Ansteigen der präformirten Schwefelsäure gegenüber der gebundenen im Harn statt.

Der nach Einnahme von Saccharin vom Hunde entleerte Harn zeigte einen süssen Geschmack. Zur Wiedergewinnung des Saccharins aus dem Harn säuerte *Salkowski* die wässerige Lösung des Alkoholextractes mit Salzsäure an und schüttelte mit Aether aus. Nach Verdunsten des Aetherauszuges und nach dem Reinigen

erhielt er zunächst ein fast schneeweisses krystallinisches Präparat vom Habitus des Saccharins und von intensiv süssem Geschmack. Als jedoch *Salkowski* dieses Product aus wenig heissem Wasser umkrystallisirte, erhielt er eine Fraction, aus langgezogenen rhombischen Tafeln bestehend, welche auf der Zunge keine süsse Geschmacksempfindung mehr erregte. Die Elementaranalyse gab für diese Substanz Zahlen, welche für eine Sulfaminbenzoesäure sprachen.

Nach bisherigen Erfahrungen wird durch die Verwendung des Mittels zum Versüssen von Speisen und Getränken weder Gesunden, noch Kranken irgend ein Nachtheil für die Gesundheit zugefügt.

Die im Handel vorkommenden Saccharintabletten, deren eine zur Versüssung einer Tasse Kaffee genügt, enthalten nur 3 Cgrm. Saccharin in je einer Pastille (s. Recepte).

Für Diabetiker, welche an Süssigkeiten gewöhnt sind, hat das Saccharin als Ersatzmittel des Zuckers immerhin eine gewisse Wichtigkeit. Es war daher von Interesse, nachzusehen, ob das Saccharin in jenen Gaben, in denen es als Versüssungsmittel in Betracht kommt, bei Diabetes eine specifisch günstige oder ungünstige Wirkung ausübe. Bei den diesbezüglichen Untersuchungen fand *Abeles,* dass Saccharin in Einzelgaben von 0·1—0·5 keinen Einfluss auf die Zuckerausscheidung oder das Befinden der Kranken erkennen lässt.

Um den Einfluss des Saccharins auf die Zuckerausscheidung zu prüfen, gaben *Kohlschütter* und *Elsässer* einem bereits herabgekommenen Diabetiker täglich 0·6 Grm. Saccharin, dann 1·0, später 1·5—2·0. Dabei ergab sich während der Saccharintage ein Sinken der Harnmenge und der Zuckerausscheidung umgekehrt proportional zu der Menge des dargereichten Saccharins und mit dem Aussetzen des Saccharins ein Ansteigen derselben. Der Patient wurde übrigens während des Saccharingebrauches durch den fortdauernden süssen Geschmack im Munde gequält und zeigte Widerwillen gegen Speisen. Das Körpergewicht (32 Kilo) blieb jedoch während der Versuchszeit gleich, so dass ein directer ungünstiger Einfluss auf die Ernährung nicht nachgewiesen werden konnte.

Bei Diabetikern, welche das Saccharin längere Zeit hindurch nehmen, scheint in einzelnen Fällen eine Aufspeicherung dieser Substanz im Organismus stattzufinden; es stellt sich im Munde ein widerlich süsser Geschmack ein, der auf Alles übergeht, was man in den Mund nimmt, selbst auf den Tabakrauch, in Folge dessen ist man genöthigt, das

Mittel auszusetzen *(J. Hedley)*. Ausserdem wurde das Saccharin, und zwar wegen seiner antiseptischen Eigenschaften, zuerst von *Clemens* bei Blasenkatarrh mit ammoniakalischer Harngährung (Saccharin mit Natron in Wasser gelöst) innerlich und äusserlich, ferner als Desinfectionsmittel bei abnormen Gährungsprocessen im Magen, mit Erfolg versucht und empfohlen. Schon *Gans*, der fand, dass durch Saccharin die faulige Zersetzung der Darmsäfte sehr lange Zeit hintangehalten werden kann, empfahl es demgemäss zur Anwendung gegen Flatulenz und Diarrhoe, welche auf Zersetzungsprocesse im Darm beruhen. Auch *A. Capparoni* fand das Mittel bei gastrischem Fieber von sehr guter Wirkung.

Felici empfiehlt es gegen Ozaena; der Kranke soll 2mal täglich die Nase mit einer wässerigen Lösung von Saccharin (1—1·5 : 500) ausspülen. *Rabow* erzielte beim gewöhnlichen Schnupfen durch Aufziehen einer minimalen Menge Saccharin in die Nase in vielen Fällen sofortige Erleichterung und Besserung.

Gegen Soor räth *Fournier* Pinselung der afficirten Stellen mit einer verdünnten Lösung von Saccharin 1 : 250; concentrirtere Lösungen können schaden.

Zur Herbeiführung einer sauren Reaction des Urins empfiehlt *A. H. Smith* (Med. Record. 1890) die Darreichung kleiner Dosen Saccharin mehrere Male täglich. Als Antifermentativum von *Paschkis* auch als Zusatz zu Mundwässern und Zahnpulvern empfohlen.

Zum Versüssen von Liqueuren benützt man Saccharin im Verhältniss von 1 : 8000.

Die Firma *Fahlberg, Hiszt & Co.* hat ein Chininum saccharicinum dargestellt, welches 36 Th. Saccharin und 64 Th. Chinin enthält; dieses Präparat, mit Saccharin ana genommen, lässt den bitteren Geschmack des Chinins nur wenig spüren.

Anwendung. Innerlich: Als Darmdesinficiens Kindern 1·0 pro die, Erwachsenen 2·0—3·0 pro die in dreistündigen Gaben vertheilt. Aeusserlich in 0·5—1—2procentiger Lösung. Zum Versüssen der Getränke und Speisen in Pastillen (0·03 Saccharin in je einer Pastille) mit Mannit, welches die Zuckerausscheidung nicht steigert, als Constituens, s. Recept Nr. 3.

Um den Geschmack des Chinins mittelst Saccharin ganz zu decken, dient die folgende Formel 1:

1. Rp. Saccharini 1·0
Natron. carb. 1·1
Solv. in Aq. dest. 100·0
Solutione seligantur terendo,
Chinin. 1·0
D. S. Kaffeelöffelweise.
Pollatschek.

2. Rp. Saccharini 1·0
Spirit. Vini 50·0
D. S. 1 Kaffeelöffel mit einem halben Glase Wasser zu vermischen u. mit dieser Mischung zu pinseln.
Gegen Soor.
Fournier.

3. Rp. Saccharini 3·0
Natr. carb. sicc. 2·0
Manniti 50·0
Fiant pastill. Nr. 100.
Je eine Pastille reicht zum Versüssen von einer Tasse Kaffee, Thee u. s. w.
B. Fischer.

4. Rp. Natrii biborac. 10·0
Aq. destill. 450·0
Aq. Menthae 50·0
Saccharini solub. 0·3
M. D. S. Mundwasser.
Paschkis.

Literatur: *E. Salkowski,* Ueber das Verhalten des Saccharins im Organismus. *Virchow's* Archiv. Bd. CV, H. 1, pag. 46 — *A. Pollatschek,* Die Anwendung des Saccharin bei Diabetes mellitus. Pester med.-chir. Presse. 1887, 8. — *M. Abeles,* Ueber Saccharin. Wiener med. Wochenschr. 1887, 24. — *Th. Clemens,* Was ist Saccharin, wie wirkt dasselbe etc. Allg. med. Central-Ztg. 1887, 75. — Prof. *Kohlschütter* und *M. Elsässer,* Saccharin bei Diabetes mellitus. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. XLVI. — *E. Gans,* Untersuchungen über den Einfluss des Saccharins auf den Magen und die Darmverdauung. Therap. Monatsh. 1889, pag. 233. — *Petschek* und *Zerner,* Ueber die physiologische Wirkung des Saccharins. Therap. Monatsh. 1890, pag. 46. — *L. Nékám,* Einfluss des Saccharins auf die Verdanung. Ungar. Akademie der Wissenschaften, Sitzung vom 17. März 1890. Therap. Monatsh. 1890, pag. 299. — *Felici,* Saccharin gegen Ozaena. Annal. des malad. de l'oreille et du larynx. 1893, Nr. 11. — *A. Capparoni,* Saccharina come antiseptico intestinale. Gazz. degli ospedali. 1893, 2 Dicembre.

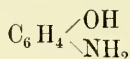
Methacetin, $C_6H_4\langle{}^{OCH_3}_{NH\,.\,CH_3CO}\,{}^{(1)}_{(4)}$, Paraoxymethylacetanilid, Paracetanisidin.

Methacetinum.

Das Methacetin, das nächst niedrigere Homologe des Phenacetins, wurde von *Mahnert* auf der *v. Jaksch*'schen Klinik in Graz im Jahre 1889 zuerst versucht und von ihm als Antipyreticum empfohlen.

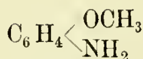
Nach seiner chemischen Constitution stellt das Methacetin ein Substitutionsproduct des Amidophenols dar, und zwar ist es Paraacetanisidin.

Wird im Amidophenol das Wasserstoffatom des Hydroxyds durch CH_3 ersetzt, dann entsteht der Methyläther des Amidophenols, das Anisidin; wird es durch Aethyl ersetzt, dann entsteht der Aethyläther des Amidophenols, das Phenetidin. Wir haben demnach:



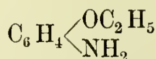
$C_6H_4\langle{}^{OH}_{NH_2}$

Amidophenol



$C_6H_4\langle{}^{OCH_3}_{NH_2}$

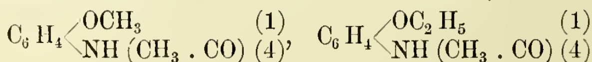
Anisidin



$C_6H_4\langle{}^{OC_2H_5}_{NH_2}$

Phenetidin.

Wie bei allen Abkömmlingen des Benzols, in welchem 2 Atome Wasserstoff durch 2 einwerthige Atomgruppen substituirt sind, sind auch hier 3 isomere Verbindungen vorhanden. Wird nun im Paraanisidin 1 Atom Wasserstoff der NH_2-Gruppe durch Acetyl, $CH_3\,.\,CO$, ersetzt, so entsteht das Paraacetanisidin (Methacetin), und geschieht die gleiche Substitution im Paraphenetidin, dann haben wir das Paracetphenetidin (Phenacetin).

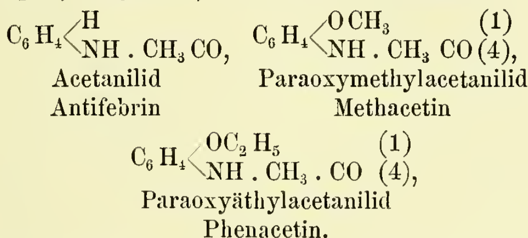


$C_6H_4\langle{}^{OCH_3}_{NH\,(CH_3\,.\,CO)}\,{}^{(1)}_{(4)}$, $C_6H_4\langle{}^{OC_2H_5}_{NH\,(CH_3\,.\,CO)}\,{}^{(1)}_{(4)}$

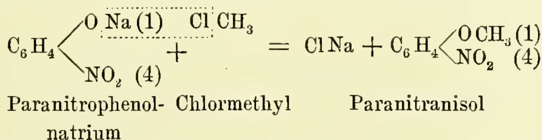
Paracetanisidin Methacetin — Paracetphenetidin Phenacetin

In gleicher Weise, wie zum Amidophenol lassen sich die Beziehungen des Methacetins und Phenacetins zu dem Acetanilid (Antifebrin) in einfacher Weise klar machen. Wird im Acetanilid

ein Wasserstoffatom des Benzolkernes durch die Oxymethylgruppe (OCH_3) ersetzt, dann bildet sich Methacetin, wird die Oxyäthylgruppe (OC_2H_5) eingeführt, so haben wir Phenacetin



Die Darstellung des Methacetins nimmt das Paranitrophenol zum Ausgangspunkt. Dieses wird durch Auflösen in Natronlauge in Paranitrophenolnatrium überführt, und dieses dann durch Erhitzen mit Chlormethyl in den Methyläther des Paranitrophenols, d. i. in Paranitranisol umgewandelt.



Das Paranitranisol wird mit Zinn und Salzsäure zur entsprechenden Amidoverbindung, also zu Anisidin, reducirt, aus welchem schliesslich durch Kochen mit Eisessig die Acetylverbindung — Acetanisidin (Methacetin) erhalten wird. Man reinigt durch wiederholtes Umkrystallisiren aus siedendem Wasser.

Es bildet farb-, geruch- und fast geschmacklose Krystallblättchen, die bei 127° C. schmelzen und bei höherer Temperatur unzersetzt destilliren. Es löst sich in 526 Th. Wasser von 15° und 12 Th. siedendem Wasser; die Lösungen reagiren neutral. Das Methacetin ist leicht löslich in Alkohol und Aceton, in Chloroform namentlich beim Erwärmen; es ist weniger löslich in Benzol und nur sehr schwer in Schwefelkohlenstoff, Petroleumbenzin und Aether. Auch in Glycerin und fetten Oelen löst es sich besonders in der Wärme reichlich, schwieriger in ätherischen Oelen.

Das Methacetin gibt dieselben Reactionen wie das ihm verwandte Phenacetin (s. pag. 222), jedoch treten die Farbreactionen wegen der etwas grösseren Löslichkeit des Methacetin bei diesem schneller und intensiver auf. Es gibt ebenso wie das Phenacetin die Indophenolreaction; mit concentrirter Salpetersäure übergossen, färbt es sich ebenso wie das Phenacetin unter Erhitzung sofort tief gelbroth, beim Erkalten scheidet sich ein krystallinisches Nitroproduct ab. In concentrirter Schwefelsäure und Salzsäure löst es sich farblos.

Die Prüfung auf Reinheit wird zunächst den Schmelzpunkt und die Löslichkeit im Wasser feststellen. Des Uebrigen muss die heiss gesättigte wässerige Lösung neutral reagiren und darf weder durch Baryumnitrat-, noch durch Silbernitratlösung getrübt werden.

Thierversuche ergaben, dass das Methacetin die Temperatur von 39° C. bis auf 36° und 35° C. herabzusetzen vermag, dass es ferner eine ausgesprochene, in Krämpfen sich äussernde Wirkung auf das Centralnervensystem ausübt. Die letale Dosis betrug bei Kaninchen 3 Grm., der Harn der Versuchsthiere zeigte reducirende Eigenschaften und war frei von Hämoglobin *(Mahnert)*. Im Harn des Menschen wird es durch die Paramidophenolreaction (s. bei Phenacetin) nachgewiesen. *Mahnert,* der das Mittel zuerst an fiebernden Kindern versuchte und bald darauf *Seidler* fanden, dass das Methacetin in entsprechenden Gaben schon nach 15—20 Minuten, sicher in einer halben Stunde in Fällen von Typhus, Pneumonie, Tuberculose, Influenza einen Abfall der Temperatur bewirkt. Dieser tritt ganz allmälig ein und erreicht meist in 3 Stunden sein Minimum, welches 1 Stunde und darüber anhält. Der Temperaturabfall ist von einer sehr reichlichen Schweissabsonderung begleitet, die umso stärker, je schwächer und herabgekommener das Individuum ist. Diese Hidrosis, welche nach *Mahnert* bei nicht Fiebernden fehlt, ist bei Phthisikern so stark, dass schon nach einigen Tagen deutliche Abnahme der Körperkraft eintritt. Nach *Seidler* traten bei einzelnen Phthisikern nach Aussetzen des Methacetins die Nachtschweisse noch stärker auf als vordem. Der Anstieg der Temperatur erfolgte schneller als der Abfall und wurde zumeist durch Schüttelfrost eingeleitet.

Schon die üblichen Dosen können zu Collaps mit Cyanose führen. Im Falle von *Mahnert* trat bei einem tuberculösen Mädchen nach Darreichen von 0·2 Grm. Collaps und Cyanose auf, welche 3 Stunden dauerten, wobei die Temperatur auf 35·0° C. sank. *Seidler* beobachtete bei einem schwächlichen Mädchen in der dritten Typhuswoche nach 0·5 Methacetin geringen Collaps, leichte Cyanose und Absinken der Temperatur auf 35·7° C. Es wurden in der Folge nur 0·3 Methacetin gegeben und es stellten sich dieselben Symptome ein.

Während *Seidler* und *Kapper* bei acutem Gelenksrheumatismus vom Methacetin günstige Wirkung sahen,

gelangten *Pescarolo* und *Masius* in dieser Beziehung zur entgegengesetzten Ansicht.

Von allen Klinikern, welche das Methacetin prüften, wird übereinstimmend der antipyretische Werth des Methacetins anerkannt, er übertrifft den des Phenacetins um das Doppelte und den des Antipyrins fast um das Vierfache; hingegen steht das Methacetin als Analgeticum und Antineuralgium vielen anderen verwandten Mitteln nach. Andererseits ist die den Temperaturabfall begleitende Schweissbildung eine so reichliche, dass diese höchst unangenehme Nebenwirkung allein, abgesehen von der Möglichkeit des Auftretens von Collapserscheinungen, als Grund für die geringe Verwerthung, die das Mittel bis nun gefunden, ausreicht.

Von hohem theoretischen Interesse ist es, auf die Verschiedenheit der Wirkung des Methacetins gegenüber der des Phenacetins hinzuweisen. Nachdem das Methacetin, der Methyläther des Paramidophenols, das Phenacetin der Aethyläther des Paramidophenols ist, so wird der Unterschied in der Wirkung dieser beiden Arzneikörper durch die Verschiedenheit der Methyl- (CH_3) und Aethylgruppe (C_2H_5) bedingt.

Dosirung: Innerlich Erwachsenen als Antipyreticum 0·3—0·4—0·6 (!) Grm., Kindern 0·15—0·2—0·3 (!) in Pulverform.

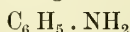
Literatur: *Fr. Mahnert,* Ueber die antipyretische Wirkung des Methacetins. Aus d. Klinik d. Prof. *v. Jaksch* in Graz. Wiener klin. Wochenschr. 1889, Nr. 13. — *C. Seidler,* Ueber die Wirkung des Methacetins. Aus der med. Klinik des Geh.-R. Prof. Dr. *Mosler* in Greifswald. Berliner klin. Wochenschr. 1890, Nr. 15. — *Pescarolo,* Methacetin. Gazz. degli ospedali. 1890, Nr. 95 u. 96. — *Kapper,* Ueber die Wirkung des Methacetin. Wiener med. Wochenschr. 1891, Nr. 15. — *Masius,* Ueber Methacetin. La Semaine méd. 1891, Nr. 58.

Phenacetin, $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH.(CH_3.CO)}$, Acetphenetidin.

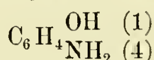
Acetyl-Paramidophenol-Aethyläther, Para-oxyäthyl-acetanilid.

Das Acetphenetidin, von *O. Hinsberg* zuerst dargestellt, von *Hinsberg* in Gemeinschaft mit Prof. *Kast* in seiner physiologischen Wirkung auf den Organismus und später an Prof. *Bäumler's* Klinik in Freiburg i. B. an fiebernden Kranken geprüft, bewährte sich als ein brauchbares Antipyreticum, welches seine Wirkungen ohne bedeutende Nebenerscheinungen entfaltet. Bei der weiteren Prüfung zeigte es sich auch beim acuten Gelenkrheumatismus von guter Wirkung und schliesslich als ein sehr werthvolles Sedativum und Analgeticum. Dermalen findet es eine sehr ausgebreitete Anwendung als mildes Antipyreticum bei Fiebern leichteren Grades auch an geschwächten Individuen, überdies als Analgeticum bei Migräne und einer grossen Anzahl von Neurosen peripheren Ursprunges.

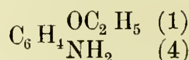
Das Acetphenetidin ist, wie aus der oben mitgetheilten Constitutionsformel der Verbindung ersichtlich, die Acetylverbindung des Phenetidins, d. h. des Aethyläthers des Paramidophenols. Die Analogie desselben mit dem Acetanilid (Antifebrin) ergibt sich zunächst aus dem Verhältnisse des Anilins zum Paramidophenol, beziehungsweise zum Aethyläther desselben.


$C_6H_5.NH_2$

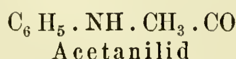
Anilin


$C_6H_4{OH \; (1) \atop NH_2 \; (4)}$

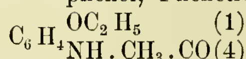
Paramidophenol


$C_6H_4{OC_2H_5 \; (1) \atop NH_2 \; (4)}$

Aethyläther des Paramidophenol, Phenetidin


$C_6H_5.NH.CH_3.CO$

Acetanilid


$C_6H_4{OC_2H_5 \; (1) \atop NH.CH_3.CO \; (4)}$

Acetparaphenetidin
Phenacetin.

Sowohl im Acetanilid wie im Acetphenetidin ist ein H-Atom der NH_2-Gruppe durch Acetyl CH_3—CO ersetzt; überdies ist im Acetphenetidin auch noch die OH-Gruppe des Paramidophenols durch die Gruppe OC_2H_5 (Oxäthyl) ersetzt.

Zur Darstellung des Phenacetins wird Phenol zunächst mit Salpetersäure behandelt. Aus dem Reactionsproduct scheidet sich Ortho- und Paranitrophenol als ölige Schichte ab. Diese wird durch Waschen mit Wasser entsäuert und hierauf mit Wasserdämpfen abgetrieben. Hierdurch wird die mit Wasserdämpfen flüchtige Orthoverbindung entfernt, während im Destillationsrückstande des Paranitrophenol $C_6H_4\langle{}^{OH\ (1)}_{NO_2\ (4)}$ zurückbleibt. Dieses wird durch Umkrystallisiren aus concentrirter heisser Salzsäure gereinigt, dann durch Auflösen in der berechneten Menge Natronlauge in Paranitrophenolnatrium $C_6H_4\langle{}^{ONa\ (1)}_{NO_2\ (4)}$ übergeführt, aus welchem durch Einwirkung von Chlor- oder Jodäthyl der Aethyläther des Paranitrophenols, d. i. Paranitrophenetol $C_6H_4\langle{}^{OC_2H_5\ (1)}_{NO_2\ (4)}$ entsteht. Das letztere wird durch nascirenden Wasserstoff reducirt und in die entsprechende Amidoverbindung in das Paraamidophenetol oder Paraphenetidin $C_6H_4\langle{}^{OC_2H_5\ (1)}_{NH_2\ (4)}$ übergeführt, aus welchem schliesslich durch Kochen mit Eisessig das Acetylderivat, d. i. das Acetphenetidin $C_6H_4\langle{}^{OC_2H_5}_{NH\,.\,CH_3\,.\,CO}$ erhalten wird.

Bezüglich einer zweiten Methode der Darstellung s. *B. Fischer,* Die neueren Arzneimittel, 6. Aufl., pag. 174.

Das Paracetphenetidin stellt ein geruch- und geschmackloses, aus farblosen krystallinischen Nädelchen bestehendes Pulver dar, welches in 1500 Th. kaltem oder 80 Th. siedendem Wasser, etwas besser in Glycerin und am leichtesten in heissem Alkohol löslich ist. Es schmilzt bei 135° C. und verbrennt auf dem Platinblech, ohne einen Rückstand zu hinterlassen.

Bei längerem Erhitzen mit wässerigen Alkalilaugen oder mit concentrirter Salzäure wird zunächst unter Abspaltung der Acetylgruppe Paramidophenetol (Paraphenetidin), $C_6H_4\langle{}^{OC_2H_5}_{NH_2}$, rückgebildet; bei noch längerer Behandlung mit diesen Reagentien unter Druck kann auch die Aethylgruppe — C_2H_5 — abgespalten werden, wodurch man wieder zum Amidophenol $C_6H_4\langle{}^{OH}_{NH_2}$ gelangt.

Von praktischer Bedeutung ist zunächst die leichte Rückbildung des Phenacetins schon durch Kochen mit Salzsäure während kurzer Zeit zu Paramidophenetol. Letzteres nämlich bildet durch Einwirkung von Oxydationsmitteln rothgefärbte Verbindungen, welche als Farbenreactionen des Phenacetins dienen. Kocht man 0·1 Grm. Phenacetin mit 1 Ccm. concentrirter Salzsäure 1 Minute hindurch, verdünnt dann die Lösung mit 10 Ccm. Wasser

und filtrirt nach dem Erkalten, so nimmt das Filtrat auf Zusatz von drei Tropfen einer 3procentigen Chromsäurelösung allmälig eine rubinrothe Färbung an *(Ritsert)*. Die nämliche Färbung erhält man in der beschriebenen Lösung auch durch Chlorwasser.

Auf der Abspaltung von Paraphenetidin durch Einwirkung ätzender Alkalien auf das Phenacetin und auf der Möglichkeit, ersteres durch längeres Kochen mit Alkalien weiter noch in Paramidophenol und selbst Anilin überzuführen, beruht es, dass das Phenacetin bei andauerndem Erhitzen mit Kalilauge und Chloroform die Isonitrilreaction gibt.

Die Reinheitsprüfung wird vor Allem den Schmelzpunkt feststellen, überdies muss das Präparat farblos, geruchlos und nahezu geschmacklos sein und darf auch während längerer Aufbewahrung keine röthliche Färbung annehmen. In concentrirter Schwefelsäure löse sich Phenacetin ohne Färbung auf (Verunreinigung organischer Natur). Auf dem Platinblech erhitzt, darf es keinen unverbrennlichen Rückstand (Asche) hinterlassen.

Nach *L. Reuter* (Pharm. Ztg. 1891, 23) würde man eine Beimengung des selbst in sehr kleinen Dosen auf die Nieren reizend wirkenden Paraphenetidins (bekanntlich ein Zwischenproduct bei der Darstellung des Phenacetins) zum Phenacetin durch folgende Reactionen nachweisen können. Schmilzt man in einem Reagenzglase 2·5 Grm. Chloralhydrat bei Wasserbadtemperatur, fügt zum flüssigen Chloralhydrat 6·5 Grm. Phenacetin hinzu und schüttelt durcheinander, so erhält man bei reinem Phenacetin eine klare farblose Lösung, die sich erst nach längerem, $^1/_4$—$^1/_2$stündigem Digeriren rosa färbt. Enthält dagegen das Phenacetin auch nur Spuren von Paraphenetidin, so färbt sich die Schmelze je nach der vorhandenen Menge des letzteren sofort mehr oder minder intensiv violett, rothviolett bis blauviolett. Da jedoch, wie *Reuter* angibt, bei dieser Reaction auch das reinste Phenacetin nach längerer Zeit eine schwache Rosafärbung zeigt, so ist die Reaction nur bei starken Verunreinigungen verlässlich.

Die Versuche von *O. Hinsberg* und *A. Kast* an Hunden ergaben, dass Dosen von 0·15—0·2 Grm. pro Kilo Thier, innerlich beigebracht, keinerlei Veränderung in dem Verhalten derselben bewirken; auch noch die doppelt so grosse Dosis, mehrere Tage hintereinander gegeben, wurde vertragen. Erhielt jedoch ein mittelgrosser Hund 3—5 Grm., so erfolgten im Verlaufe von 2 bis 3 Stunden beschleunigte Respiration, Schlafsucht, schwankender Gang, Erbrechen; gleichzeitig mit dieser Erscheinung trat eine mehr weniger deutliche Blaufärbung der Maulschleimhaut auf.

Hierbei war in mehreren Fällen durch die spectroskopische Untersuchung im Blute das Auftreten von Methämoglobin nachzuweisen. Im Harn der Versuchsthiere war nach Eingabe genügend grosser Dosen keine als Alkalisulfat vorhandene Schwefelsäure nachweisbar, es war eben sämmtliche Schwefelsäure im Harn nur als gebundene vorhanden. Der Harn der Versuchsthiere reducirte nach längerem Kochen alkalische Kupferlösung und war schwach linksdrehend.

Bei gesunden Menschen trat nach Dosen von 0·5—0·7 Grm. keine Veränderung in dem Befinden ein.

Kobler prüfte im Verein mit *Kovacs* die Beeinflussung des Wachsthums verschiedener Mikroorganismen durch das Acetphenetidin; Culturen von Bacillus subtilis, B. anthracis, Micrococcus prodigiosus u. A. erlitten nur eine ganz geringe Verzögerung ihres Wachsthums.

Im Harn findet man nach dem Einnehmen von Phenacetin dieses als solches nicht wieder. Hingegen tritt Phenetidin und Paramidophenol darin auf. Das Phenetidin lässt sich sowohl im Harn direct, als auch im Aetherextract des alkalisch gemachten Harnes nachweisen *(Fr. Müller)*. Der Nachweis des Phenetidins beruht darauf, dass man dieses zunächst in die Diazoverbindung überführt, welche dann mit α-Naphthol oder mit Phenol charakteristische Färbungen gibt. Im Harn wird die Reaction direct so ausgeführt, dass man denselben im Reagensrohr mit etwa zwei Tropfen Salzsäure und ebensoviel einer 1procentigen Natriumnitritlösung versetzt. Fügt man nun einige Tropfen einer alkalischen wässerigen α-Naphthollösung zu und macht alkalisch, so entsteht eine prachtvolle Rothfärbung, die bei nachträglichem Ansäuren mit Salzsäure in Violett übergeht. Nimmt man statt α-Naphthol Carbolsäure, so entsteht in alkalischer Lösung eine citronengelbe, in saurer eine rosarothe Farbe.

Das Paramidophenol ist im Harn zum Theil in Form einer gepaarten Schwefelsäure zum Theil auch als Glycuronsäureverbindung vorhanden. Um es nachzuweisen muss behufs Zerlegung dieser Verbindungen der Harn früher mit Salzsäre gekocht werden, dann kann das Paramidophenol durch die sogenannte Indophenolprobe*) nachgewiesen werden. Man führt also den Nachweis des Paramidophenols in gleicher Weise wie den des Acetanilids:

Man kocht den Harn mit $^1/_4$ seines Volumens concentrirter Salzsäure und fügt nach dem Erkalten der Probe einige Cubikcentimeter 3procentiger Carbolsäurelösung und einige Tropfen verdünnter Chromsäurelösung (oder Chlorkalk oder Eisenchlorid) hinzu. Bei Gegenwart von Paramidophenol wird die Flüssigkeit zwiebelroth und nach dem Uebersättigen mit Ammoniak das Filtrat prachtvoll blau.

Nach Anwendung von grösseren Dosen Phenacetin ist der Harn intensiv gelb gefärbt und zeigt auf Zusatz von Eisenchlorid und anderen oxydirenden Agentien — Chromsäure, Chlorkalk — eine Rothfärbung, welche allmälig in Braunroth, und nach längerem Stehen in Schwarzgrün übergeht. Auch zeigt der Phenacetinharn eine Linksdrehung, welche mit der Erhöhung der Dose wächst.

*) Indophenole sind Farbstoffe, welche sich u. A. durch gleichzeitige Oxydation von Monaminen und Paramidophenol in alkalischer Lösung bilden.

Er reducirt auch alkalische Kupferoxydlösung, dabei gibt die Gährungsprobe ein negatives Resultat *(Fr. Müller)*.

Das Phenacetin löst sich in 1500 Th. kaltem oder 80 Th. siedendem Wasser, auch in etwa 60 Th. kaltem oder 2 Th. siedendem Alkohol auf. Von concentrirter Schwefelsäure wird es ohne Färbung gelöst, von concentrirter Salpetersäure wird es beim Erhitzen citronengelb gefärbt.

Die klinischen Versuche von *O. Hinsberg* und *A. Kast*, ferner von *Kobler*, *Fr. Müller*, *Collischonn*, *Sommer* u. A. ergaben, dass Acetphenetidin bei fiebernden Phthisikern, bei Kranken, die an entzündlichen acuten Leiden, Pneumonie, Typhus, auch bei acutem Gelenksrheumatismus in Gaben von 0·2—0·5—0·7 Grm. (0·0025—0·01 pro Kilo) die Temperatur durchschnittlich um 2° C. herabsetzt und die abendliche Steigerung der Temperatur zu unterdrücken vermag. Die Temperaturerniedrigung erfolgt allmälig und erreicht nach durchschnittlich 4 Stunden das Maximum der Wirkung.

Dabei ist die Schweissabsonderung in der Regel eine mässige, die Pulsfrequenz nimmt etwas ab. Die sphygmographische Curve zeigt im Vergleich zur Fieberperiode eine Zunahme der Völle und Spannung des Pulses. Je nach der Höhe der Dosis dauerte die Entfieberung 3—4 Stunden lang und der Wiederanstieg der Temperatur erfolgt ebenfalls nur allmälig.

Als specifischen Einfluss des Mittels auf den Krankheitsprocess äussert das Phenacetin ebensowenig eine abortive Wirkung wie Antifebrin und die anderen modernen Antipyretica, doch wirkt es auch nicht den Krankheitsverlauf protrahirend.

Der Temperaturabfall wird auch durch das Phenacetin wie bei anderen Antipyreticis dann ausgiebiger sein, wenn das Mittel in den späteren Nachmittags- oder Abendstunden gereicht wird, weil dann die physiologische Fieberremission sich mit der künstlichen summirt. Gibt man das Mittel am Morgen oder in den ersten Vormittagsstunden, so wird man häufig genöthigt, um das Wiederansteigen der Temperatur zu bekämpfen, am Abend eine zweite Dosis zu geben.

Bei den meisten fieberhaften Krankheiten wurde nach Darreichung von 0·6—0·7 Phenacetin ein allmäliger Temperaturabfall von 1·5—2·5° C. binnen

4—6 Stunden erreicht. Hierbei fiel die Temperatur während jeder Viertelstunde um $^{1}/_{10}$ oder $^{2}/_{10}{}^{0}$ C., so dass sie während der obgenannten Zeit beispielsweise von 40·2° C. auf 38·0° C. fiel. 2—3 Stunden, nachdem das Maximum der Wirkung erreicht war, erhöhte sich die Temperatur wieder um $^{2}/_{10}{}^{0}$ C. und in diesem Verhältnisse weiter, so dass nach 8—10 Stunden keine weitere Beeinflussung durch das Mittel bemerkbar war. Demnach ist bei der Wirkung des Acetphenetidins der Abfall der Temperaturcurve im Ganzen steiler als der Anstieg derselben.

Selbst in jenen Fällen, in denen die Temperatur wieder anstieg, fehlten Fröste; auch spätere Beobachter berichten nur selten von Schüttelfrösten, doch sah *Masius* nach zweimaligen Gaben von 0·25 kurz andauernden und nach 0·4 mehrere Stunden anhaltenden Frost.

Bei Phthisikern beobachtete *Carslaw* schon nach 0·3 und *Tripold* nach 0·2 Collaps.

Stärkere Schweisssecretion trat während der Entfieberung nur bei solchen Individuen ein, welche auch sonst zum Schwitzen hinneigten. *Kobler* empfiehlt bei letzteren Vorsicht in der Verabreichung des Mittels, weil bei diesen schon durch Verabreichung selbst kleiner Dosen in kurzen Zwischenräumen (0·3 Grm. zweistündlich, im Ganzen 0·6 Grm.) eine nicht erwünschte Temperaturerniedrigung (bis 35° C. im Rectum) mit bedeutendem Kältegefühl eintreten kann. Mit der durch das Mittel erzeugten Entfieberung stellt sich regelmässig eine deutliche Euphorie ein, die Kranken werden munter und verlangen zu essen.

Als Wirkungen des Phenacetins auf das centrale Nervensystem finden wir das Auftreten von leichterem Kopfweh, Schlafsucht, Schwindel, Zittern der Glieder, Taumeln beim Stehen, nach Einnahme von Phenacetin bei Nichtfiebernden nach Gaben von 1·0 verzeichnet; nach Dosen 2 × 1·0 Grm. in 3 Stunden kam es bei einer 34jährigen Frau mit Migräne zu grossem Angstgefühl und Dyspnoe, dabei waren ausserdem Frost, Reizerscheinungen von Seite des Magens und intensive Cyanose der Hände, Lippen und Wangen vorhanden.

In diesem von *Lindemann* beschriebenen Falle handelt es sich wohl um Intoxicationserscheinungen in Folge zu hoher Dosen. Doch wurde der Eintritt von Cyanose auch

nach kleinen Dosen, so von *v. Jaksch* (nach 0·1—0·2) beobachtet. Sie ist am häufigsten bei Fiebernden (Typhus und Pleuritis) und besteht nicht selten 24 Stunden hindurch. (*Müller, Lépine, Masius, Tripold* u. A.)

Nach *Hoppe* beeinflusst das Phenacetin die vasomotorischen Centren und dürfte eine Contraction der Gefässe bewirken; hiemit dürfte möglicherweise zusammenhängen, dass es, wie *Hoppe* berichtet, bei Gesunden in Gaben von 2·0 die Diurese steigert.

Angeregt durch die Erfolge, welche *Germain Sée, Lépine* mit dem Antipyrin und Antifebrin bei der Bekämpfung der Migräne und von Neuralgien erzielt haben, versuchte *Hoppe* das Phenacetin wegen seiner chemischen Verwandtschaft mit dem Antifebrin in gleicher Richtung anzuwenden. Dabei bewährte sich das Phenacetin in grösseren Dosen von 1·0—2·0 (eventuell auch mehrmals täglich) bei nicht Fiebernden als ein namentlich bei Migräne, aber auch bei nervösen Kopfschmerzen, Occipitalneuralgien, Gastralgien, Ischias in Verlauf von 1—2 Stunden zumeist ohne Nebenerscheinungen wirkendes, sehr verlässliches Antineuralgicum. Auch gegen Schlaflosigkeit aus Ueberarbeitung und nervöser Erregung (*Heusner*), bei Keuchhusten (*R. Heimann*), bei Influenza (*J. P. Henry*), gegen die lancinirenden Schmerzen der Tabiker und gegen Neuralgien bei chronischer Neuritis (*Rumpf*) bewährte es sich als Analgeticum, weniger sicher ist der Erfolg bei Neuralgien einzelner Nerven und ganz unsicher bei centralen Leiden des Nervensystems.

Unangenehme Nebenwirkungen wurden beobachtet: Auftreten eines urticariaähnlichen Exanthems im Gesichte (*Mahnert, Metzler*), auf dem Arm und auf dem Oberschenkel (*Hoppe*) ein rothes, aus kleinen, vielfach confluirenden Flecken bestehendes Exanthem (*Hirschfelder*), linsengrosse, im erhabenen Centrum dunkler als am Rand gefärbte, unter Fingerdruck abblassende Flecken, sehr dicht an Armen und Beinen, spärlicher am Körper (*Valentin*) akneartige Efflorescenzen (*Cattani*). Das Exanthem wird zumeist von bedeutendem Hitzegefühl, Brennen und Jucken am Körper und etwas gesteigerter Körpertemperatur eingeleitet, es tritt

zumeist schon nach den ersten mässigen Dosen (0·5—1·0) auf und verschwindet nach 1—2 Tagen. Ferner, kurz nach der Einnahme des Mittels, Trockenheit und Kratzen im Halse *(Heusner)*, Aufstossen, Ptyalismus *(Hoppe)*, auch Uebelkeit und Erbrechen. In einen Falle von *Collischonn* zwang das heftige Erbrechen zum Aussetzen des Mittels. Nach *Fr. Müller* treten nach Phenacetingebrauch bisweilen Durchfälle ein.

Auch Angewöhnung tritt nach continuirlicher Darreichung von Phenacetin namentlich als Neuralgicum auf, so dass man, um eine genügende Wirkung zu erzielen, die Dosis steigern muss.

Als Intoxicationserscheinungen leichteren Grades traten, nachdem in einem Zeitraum von 3 Stunden 3·0 Phenacetin gegen Zahnschmerzen gegeben wurden, 1 Stunde nach der Einnahme der letzten Dosis Herzklopfen, beschleunigte Herzaction, Athembeklemmung auf. $^1/_2$ Stunde später trat sich steigernde Abnahme des Gehörs, Hitze, Uebelkeit und Erbrechen hinzu. Mit dem einmaligen Erbrechen war jede Spur von Intoxication verschwunden *(Eisenhart)*. Uebrigens beobachtete *Hoppe* ebenfalls in Fällen, in denen das Phenacetin als Antineuralgicum gegeben wurde, schon nach 1 Grm. starkes Herzklopfen, Arhythmie des Pulses. Als Intoxicationserscheinung nach sehr grossen Dosen (6—8 Grm. pro die) sahen *Müller* und *Tripold* Methämoglobinämie auftreten, die jedoch nach Aussetzen des Mittels rasch verschwand.

Das Auftreten von Krämpfen bei anämischen weiblichen Individuen beobachtete *Illoway* in mehreren Fällen schon nach 0·3 Grm.

Nach *Kobler* und *Mahnert* wirkt das Mittel auf die Niere nicht reizeud. Hämaturie und Albuminurie besserten sich während der Behandlung mit Phenacetin, *Cattani* will jedoch zweimal Hämaturie und Nephritis von kurzer Dauer beobachtet haben.

Dosirung: Als Antipyreticum bei Erwachsenen 0·5 bis 1·0 Grm. Pulver in Oblaten. Die einmalige Verabreichung einer grösseren Dosis hat sich zweckmässiger erwiesen als 2- bis 3stündlich gegebene kleinere Gaben. *Demme* verwendete als Einzel-

dosen bei Kindern von 2—4 Jahren 0·1—0·2, von 5—11 Jahren 0·2—0·5. Als Antineuralgicum 1·0 pro dosi, 5·0 pro die! Gegen Keuchhusten bei einem Knaben von drei Jahren 0·4 in 4 Dosen à 0·1, bei einem Mädchen von 2 Jahren 0·3 in 3 Dosen und bei einem Säugling von 7 Monaten 0·2 in 4 Dosen à 0·005.

Rp. Coffeini citrici 0·9
Phenacetini 0·1
Sacch. lactis 0·2
M. f. Pulv. D. t. dos. V.
S. 2stündlich 1 Pulver bis zur Wirkung, bei Migräne.

Literatur: *O. Hinsberg* u. *A. Kast*, Ueber die Wirkung des Acetphenetidins. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1887, 9. — *G. Kobler*, Das Acetphenetidin als Antipyreticum. Aus der medicinischen Klinik des Hofr. Prof. *v. Bamberger* in Wien. Wiener med. Wochenschr. 1888, 26, 27. — *Heussner*, Ueber Phenacetin. Therap. Monatsh. 1888, pag. 103. — *H. Hoppe*, Ueber die Wirkung des Phenacetins. Therap. Monatsh. 1888, pag. 160. — *v. Jaksch*, Ueber die neueren Antipyretica und ihre Wirkung am Krankenbette. Wiener med. Presse. 1888, Nr. 1 u. 2. — *Lindmann*, Unangenehme, bedrohliche Nebenwirkungen des Phenacetins. Therap. Monatsh. 1888, pag. 307. — *Ad. Valentin*, Ein Fall von Phenacetinexanthem. Therap. Monatsh. 1888, pag. 330. — *Rumpf*, Ueber Phenacetin. Berliner klin. Wochenschr. 1888, Nr. 23. — *Friedrich Müller*, Ueber Acetphenetidin. Therap. Monatsh. 1888, pag. 355. — *Dujardin-Beaumetz*, Le Progrès méd. 1888, Nr. 33. — *A. Ott*, Zur Kenntniss des Phenacetins. Prager med. Wochenschr. 1888, Nr. 40. — *R. Heimann*, Phenacetin gegen Keuchhusten. Münchener med. Wochenschr. 1889, 12. — *Tripold*, Wiener klin. Wochenschr. 1889, Nr. 8 u. 9. — *Collischonn*, Phenacetin als Antirheumaticum. Deutsche med. Wochenschr. 1890, Nr. 5. — *Crombil*, Vergleichende Untersuchungen über die antipyretische Wirksamkeit des Antipyrin, Antifebrin und Phenacetin. Practitionner. October 1889; Therap. Monatsh. 1890, pag. 139. — *A. Sommer*, Phenacetin bei der Behandlung des Typhus abdominalis. Therap. Monatsh. 1890, pag. 185. — *E. Falk*, Ueber Nebenwirkungen des Phenacetins. Therap. Monatsh. 1890, pag. 314. — *A. J. Kartschewski*, Zur Frage der Wirkung des Phenacetins bei Abdominaltyphus. Petersburger med. Wochenschr. 1890, Nr. 25. — *Demme*, Ueber Dosirung des Phenacetins im Kindesalter. 27. med. Bericht über die Thätigkeit des *Jenner*'schen Kinderspitales in Bern. — *P. Henry*, Phenacetin bei Influenza. Brit. med. Journ. 1891, 13. Juni. — *H. Eisenhart*, Leichte Phenacetinintoxication. Therap. Monatsh. 1893, pag. 252. — *H. Illoway*, Hat Phenacetin krampferregende Eigenschaften? Med. News. 1893, Bd. LXIII, pag. 241.

Die vorzügliche therapeutische Verwendbarkeit des Phenacetins legte den Gedanken nahe, die Wirkung dieses Mittels durch Einführung von Alkylen und organischen Säureradicalen zu modificiren.

1. Durch Substitution der Wasserstoffatome der Imid-Gruppe im Phenacetin mit dem einwerthigen Alkyle Methyl, beziehungsweise Aethyl, wurden erhalten:

a) Methylphenacetin, $C_6H_4\langle{}^{OC_2H_5}_{N(CH_3)CH_3 . CO}$, farblose, bei 40° C. schmelzende Krystalle, welche in Wasser mässig, leicht in Alkohol und Aether löslich sind. Die sedative Wirkung des Phenacetins soll durch die geschilderte Substitution in eine hypnotische umgewandelt sein. Doch fehlen noch klinische Versuche.

b) Aethylphenacetin, $C_6H_4\langle{}^{OC_2H_5}_{N(C_2H_5) . CH_3 . CO}$, schwach gelbliches, bei 330—335° C. siedendes Oel, welches nach dem Erkalten fest wird; im Wasser schwer, in Alkohol und Aether leicht löslich ist. Es wirkt ebenfalls hypnotisch, jedoch schwächer als das Methylphenacetin.

Weitere Versuche in dieser Richtung mit Isopropyl-, Butyl- und Amylphenacetin s. in der unten citirten Arbeit von *Hinsberg* und *Treupel.*

2. Durch die Substitution des Acetyls der Amidogruppe des Phenetidins, beziehungsweise im Phenacetin durch die einwerthigen Säureradicale Formyl, Valeryl, Benzoyl, Salicyl und Anisyl wurden erhalten:

a) Formylphenetidin, $C_6H_4\langle{}^{OC_2H_5}_{NH . \underline{HCO}}$, Paraoxyäthyl-Formanilid. Farblose, geschmack- und geruchlose, bei 60° C. schmelzende Kryställchen. In kaltem Wasser wenig, in heissem Wasser sowie in Alkohol und Aether leicht löslich. Die Verbindung soll krampfstillend wirken.

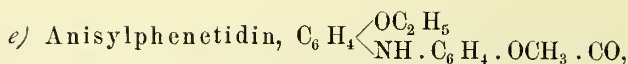
b) Valerylphenetidin, $C_6H_4\langle{}^{OC_2H_5}_{NH . \underline{C_4H_9 . CO}}$, Paravaleryl-Amidophenetol, Sedatin. Nadelförmige Krystalle, die bei 350 bis 360° C. sieden, in Aether, Benzin, Chloroform, Aceton wenig löslich sind, sich in heissem Methyl- und Aethylalkohol leichter lösen wie in kaltem. Auch diese Verbindung wurde als Sedativum und Antineuralgicum empfohlen.

Die durch Eintritt der aromatischen Säureradicale an Stelle des Acetyls im Phenacetin erhaltenen Verbindungen:

c) Benzoylphenetidin, $C_6H_4\langle{}^{OC_2H_5}_{NH . \underline{C_6H_5 . CO}}$,

d) Salicylphenetidin (Saliphen), $C_6H_4\langle{}^{OC_2H_5}_{NH \underline{C_6H_4 . (OH) . CO}}$,

und



e) Anisylphenetidin, $C_6H_4 \langle {}^{OC_2H_5}_{NH \,.\, \underline{C_6H_4 \,.\, OCH_3 \,.\, CO}}$,
erwiesen sich als therapeutisch unwirksam.

Literatur: *O. Hinsberg* u. *G. Treupel*, Ueber die physiologische Wirkung des Paraamidophenols und einiger Derivate desselben. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1884, Bd. XXX, Fasc. 2 u. 3, pag. 216.

Als hierhergehörige Verbindung von unbekannter chemischer Zusammensetzung ist zu erwähnen:

Jodophenin, Phenacetinum jodatum, mit 51% Jodgehalt, stahlblaue Krystallnadeln, die bei 130° C. unter Zersetzung schmelzen, fast unlöslich in Wasser, in 20 kaltem, leichter in heissem Eisessig, sowie in Alkohol löslich. Wurde als Antisepticum empfohlen.

Das in Amerika empfohlene Iatrol (von ἰατρός), welches angeblich Oxyjodoäthylanilid sein soll, dürfte dem Jodophenin nahestehen.

Lactophenin, $C_6H_4\langle^{OC_2H_5}_{NH \,.\, CO \,.\, CH(OH) \,.\, CH_3}$.

Lactyl-Paramidophenol-Aethyläther, Lactophenetidin.

Das Lactophenetidin, von der chemischen Fabrik vorm. Goldenberg, Germont & Comp. zuerst dargestellt, ist eine Lactylverbindung des Phenetidins, die sich von dem Acetphenetidin nur dadurch unterscheidet, dass an der Stelle des am Ammoniakrest haftenden Acetyls hier ein Lactyl eingeführt ist. Es wurde als ein Mittel empfohlen, welches vor dem Phenacetin den Vortheil bietet, dass es neben der Fähigkeit, namentlich die künstlich gesteigerte Körpertemperatur herabzusetzen, auch noch einen Zustand von Hypnose erzeugt und die Empfindlichkeit gegen schmerzhafte Eingriffe bedeutend vermindert.

Die Darstellung des Lactophenins ist ganz analog der des Phenacetins, nur mit dem Unterschiede, dass in ersterem Falle in die NH_2-Gruppe des Paraphenetidins die Lactylgruppe eingeführt wird.

Das Lactylphenetidin bildet Krystalle, Pulver von leicht bitterem, nicht unangenehmem Geschmack, welche bei 117·5 bis 118° C. schmelzen; in Wasser von 15° im Verhältniss 1 : 500, in siedendem Wasser 1 : 55, in Weingeist von 15° 1 : 8·5 löslich sind. In Aether ist es schwer löslich. Die Lösungen des Lactophenins verändern Lackmuspapier nicht *(Thoms)*.

Als Identitätsreaction des Lactophenins können folgende Reactionen benützt werden: 1. Kocht man 0·1 Grm. Lactophenin mit 1 Ccm. HCl eine Minute lang, verdünnt die Lösung mit 10 Ccm. Wasser und filtrirt nach dem Erkalten, so nimmt die Flüssigkeit auf Zusatz von 3 Tropfen Chromsäurelösung die von *Ritsert* beschriebene rubinrothe Färbung an. 2. Reibt man 0·3 Grm. fein gepulvertes Lactophenin mit 2 Ccm. Salpetersäure an, so färbt sich das Gemisch alsbald gelb. Man verdünnt nach einstündiger Einwirkung mit Wasser und wäscht auf einem Filter den Rückstand aus. Beim Erwärmen desselben mit wenig alkoholischer Kalilauge entsteht dann, wie *Thoms* angibt, eine dunkelrothe Flüssigkeit, aus welcher sich beim Erkalten rothe Krystalle vom Schmelzpunkt 110·5° C. abscheiden.

Von concentrirter H_2SO_4 wird Lactophenin farblos gelöst. Es muss, ohne Rückstand zu hinterlassen, verbrennlich sein.

Nach den Thierversuchen von *Schmiedeberg* bewirkt das Lactophenin ebenso wie das Antipyrin und Phenacetin prompt die Herabsetzung namentlich der künstlich gesteigerten Körpertemperatur. Zugleich wirkt es aber beruhigend und die Empfindlichkeit herabsetzend. Es lassen sich an Kaninchen sogar Empfindung und willkürliche Bewegungen vollständig und die Reflexerregbarkeit nahezu vollständig unterdrücken.

Der Urin zeigt nach Verabreichung von Lactophenin auf Zusatz von Eisenchloridlösung eine allmälig eintretende und nach längerem Stehen an Intensität zunehmende Rothbraunfärbung. Ueberdies kann man das Phenetidin im Harn in der beim Phenacetin, pag. 225, beschriebenen Weise auffinden.

Die therapeutischen Versuche, welche *Landowski* in Paris ausführte, ergaben, dass das Lactophenin in Dosen von 0·6 Grm. nahezu wie das Antipyrin temperaturherabsetzend und analgetisch wirkt. Wird die Gabe aber auf 1 Grm. erhöht, so tritt noch eine deutliche hypnotische Wirkung hinzu. *v. Jaksch*, der das Mittel ausser in 18 Fällen von Typhus noch bei 33 der verschiedensten Krankheitsfälle, als Polyarthritis, Influenza, Scarlatina, Sepsis etc. versuchte, hebt ebenfalls die prompte temperaturherabsetzende Wirkung des Mittels hervor, und zwar erfolgt der Temperaturabfall bei entsprechender Dosirung allmälig, hält stundenlang an, und der Anstieg erfolgt nie mit Schüttelfrost. Insbesondere betont *v. Jaksch* die ungemein beruhigende Wirkung des Mittels auf die Typhuskranken. Die Delirien schwanden, das Sensorium wurde frei und die Kranken erfreuten sich eines subjectiven Wohlbefindens, wie sie bis nun bei keiner anderen Behandlungsart des Typhus zu beobachten war. In gleicher Weise lauten die Mittheilungen von *A. Jaquet, H. Strauss* und *v. Róth* über das Mittel anerkennend. Schon in Gaben von 0·5—0·7 Grm. bewirkte es beim hartnäckigen Erysipelfieber eine deutliche und anhaltende Erniedrigung der Temperatur. Nur einmal beobachtete *Jaquet* in einem Falle von Kopferysipel einen abnorm starken Abfall der Temperatur um 5·5° C. bei sonst vollständigem Wohlbefinden der betreffenden Patientin. *v. Róth* fand das Mittel auch als Antirheumaticum der Salicylsäure gleichwerthig.

Die Patientin von *Jaquet* erhielt Morgens 11 Uhr bei einer Temperatur von 40·2° 7·0 Grm. Lactophenin; um 1 Uhr Nachmittags war die Temperatur auf 38·8° gesunken, um 3 Uhr zeigte das Thermometer nur noch 37·0° an, um 5 Uhr 35·8°, um 7 Uhr 34·7°; dann fing die Temperatur wieder an zu steigen, um am anderen Tage zwischen 37·5° und 38·5° zu schwanken.

Ueber den Werth des Lactophenins als Hypnoticum liegen bisher wenig Erfahrungen vor. Nach *Jaquet* soll es in gleicher Dose stärker wirken wie Urethan.

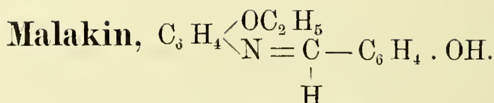
Bei Phthisis florida bewirkte 1 Grm. allabendlich eine Herabminderung des Hustenreizes.

Während *v. Jaksch* das Fehlen von unangenehmen Nebenwirkungen ausdrücklich betont, berichtet *A. Jaquet* immerhin, dass er öfters bei den Patienten mässige Schweissausbrüche und schwache Benommenheit beobachtet habe. *H. Strauss* beobachtete in 2 Fällen (1 Typhus, 1 Pneumonie) das Auftreten eines maculösen Exanthems. Der Rücken des Pneumonikers sah wie getigert aus, auch ein Ortwechsel der Flecken war zu constatiren. Das Exanthem verschwand in 4, respective 3 Stunden nach dem ersten Auftreten.

Anwendung. Als Antipyreticum: Erwachsenen in Dosen von 0·5—1 Grm., Kindern 0·25 pro dosi nach *v. Jaksch* in Amylumkapseln. Je nach der antipyretischen und beruhigenden Wirkung, die das Mittel in einzelnen Fällen hervorbringt, kann man diese Dosen im Verlaufe des Tages wiederholen und bis auf 6 Grm. pro die steigern. Als Antirheumaticum: Erwachsenen 5·0, beim Nachlass der Erscheinungen 3·0 täglich.

Um die hypnotische Wirkung zu erzielen, müssen nach *A. Jaquet* etwas höhere Gaben 0·8—1 Grm. angewendet werden. In einigen Fällen trat nach Aufnahme von 1 Grm. Lactophenin mehrstündiger Schlaf ein. Ein delirirender fiebernder Potator konnte mit 3 Grm. Lactophenin beruhigt werden und durch fortgesetzte Darreichung von Lactophenin in einen halbsomnolenten Zustand bis zum Nachlassen der Delirien erhalten werden.

Literatur: *R. v. Jaksch,* Ueber die Behandlung des Typhus abdominalis mit Lactophenin. Centralbl. f. innere Med. 1894, 11. — *Landowski,* Ueber die Wirkung des Lactophenins. Société de Biologie. Paris, Séance 1894, Février. — *A. Jaquet,* Ueber die Wirkungen des Lactophenins. Aus der med. Klinik zu Basel. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1894, pag. 274. — *Gissler,* Zur Typhusbehandlung. Aerztl. Mitth. aus und für Baden. 31. Mai 1894. — *Dr. Thoms,* Ueber die pharmakologischen Eigenschaften des Lactophenin. Sitzung d. pharm. Gesellsch. in Berlin, 7. Juni 1894; Pharm. Ztg. 1894, 47. — *Hermann Strauss,* Ueber Lactophenin. Aus d. med. Klinik des Prof. *Riegel*-Giessen. Therap. Monatsh. 1894, pag. 442. — *G. v. Róth,* Das Lactophenin und seine Wirkung beim acuten Gelenksrheumatismus. Aus der med. Klinik des Prof. *v. Neusser.* Wiener klin. Wochenschr. 1894, 37.



Malakin, $C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OC_2H_5\\N=\underset{\substack{|\\H}}{C}-C_6H_4\,.\,OH\end{matrix}\right.$

Salicyl-Paraphenetidin.

Das Salicyl-Paraphenetidin wurde von der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel dargestellt und als ein dem Phenacetin verwandtes Präparat unter der Bezeichnung Malakin (μαλακος, mild) der Prüfung auf seinen therapeutischen Werth dargeboten. Nach seiner chemischen Constitution unterscheidet sich das Malakin vom Phenacetin dadurch, dass in letzterem ein Atom Wasserstoff der NH_2-Gruppe durch das Radical Acetyl (C_2H_3O) und im Malakin durch den einwerthigen Rest des Salicylaldehyds $C_6H_4\,.\,COH$, substituirt ist.

Das Malakin entsteht durch Verbindung von Para-Phenetidin mit Salicylaldehyd unter Wasseraustritt.

Es bildet kleine, hellgelbe, feine Nädelchen, die bei 92° C. schmelzen. Es ist im Wasser unlöslich, schwer löslich in kaltem, ziemlich löslich in heissem Alkohol. In kohlensauren Alkalien ist es unlöslich, löst sich jedoch in Natronlauge unter Bildung von Malakinnatrium. Schwache Mineralsäuren (u. A. 0·3% Salzsäure) zersetzen die Substanz unter Bildung von Salicylaldehyd und Para-Phenetidin.

Die Unlöslichkeit des Malakins in Wasser liess befürchten, dass die aus der chemischen Constitution desselben erhoffte Wirkung ausbleiben könnte. Jedoch die oben erwähnte Spaltbarkeit der Substanz durch ganz verdünnte Mineralsäuren ermöglicht die Resorption der Componenten derselben schon aus dem Magen. *A. Jaquet*, der die ersten therapeutischen Versuche mit dem Mittel auf der medicinischen Klinik zu Basel anstellte, liess sich dabei von der Erwägung leiten, dass das Salicylaldehyd, welches

sich aus dem Malakin abspaltet, in den Geweben zu Salicylsäure oxydirt wird und daselbst eine stärkere Wirksamkeit bei Rheumatismus entfalten dürfte.

Thierversuche, die *A. Jaquet* zunächst an Kaninchen anstellte, bewiesen die Resorbirbarkeit des Mittels, indem schon 20 Minuten nach der Darreichung das Auftreten der Salicylsäurereaction im Harn zu constatiren war. Die Reaction nahm an Stärke rasch zu, um dann wieder abzunehmen und nach 12 bis 18 Stunden vollständig zu verschwinden. Der Kreislauf und die Athmung werden durch 2 Grm. Malakin so gut wie nicht beeinflusst. Bei Kaninchen, bei denen durch den Hirnstich künstliche Temperatursteigerung erzeugt wurde, bewirkte das Mittel deutliche Erniedrigung der Temperatur ohne irgend welche Nebenwirkung auf den Kreislaufapparat.

Beim Menschen versuchte *A. Jaquet* das Malakin bei acutem Gelenksrheumatismus und bei fieberhaften Krankheiten. Es zeigte sich das Mittel bei acutem Gelenksrheumatismus in täglichen Gaben von 4—6 Grm. sehr rasch wirkend, die Schmerzen liessen zumeist am Ende des ersten Tages nach der Darreichung bedeutend nach, dabei wurden keine unangenehmen Nebenwirkungen ausser hie und da Schwitzen beobachtet. Das Malakin wurde überdies von Patienten vertragen, welche die Salicylsäure nicht nehmen konnten. Das Malakin enthält ungefähr 50% Salicylaldehyd, und es können daher 4 Grm. Malakin die Wirkung wie etwas mehr als 2 Grm. Salicylsäure äussern. *Jaquet* ist nach den obigen Erfahrungen der Ansicht, dass die Salicylsäure im nascirenden Zustande energischer und in geringeren Dosen auf die rheumatische Noxe einwirke, als wenn sie als solche per os genommen wird. Hingegen steht nach *O. v. Bauer* das Malakin an Sicherheit der Wirkung der Salicylsäure entschieden nach, hat dagegen den Vortheil, dass es die unangenehmen Nebenwirkungen (Ohrensausen, Brechreiz) der letzteren entbehrt.

Als Antipyreticum bei verschiedenen fieberhaften Krankheiten — Typhus, Erysipel, croupöse Pneumonie, Scharlach — angewendet, zeigte sich die Temperaturabnahme wegen der allmäligen Zersetzung des Mittels im Magen nicht sofort, sondern erst nach ungefähr 2 Stunden. Die Temperatur erreicht nach 3—4 Stunden ein Minimum und steigt wieder allmälig an. Entsprechend diesen langsamen Wirkungen treten keine Collapse auf, und auch ein Schweissausbruch wurde nur selten beobachtet. Die Temperaturverminderung beträgt allerdings nur 0·7—1·5°, aber schon hierdurch wird eine wohlthuende subjective Erleichte-

rung des Patienten erreicht. Bei einem schweren Falle von Typhus, ferner bei Pneumonie und Scarlatina blieb die Wirkung völlig aus. Dagegen war eine solche besonders bei tuberculösen Fieberformen deutlich. Auch *v. Bauer* bezeichnet das Malakin als das mildeste Antipyreticum und betont, dass sich die Verordnung desselben hauptsächlich gegen das Fieber der Phthisiker empfehlen dürfte, da die Herabgekommenen und marastischen Tuberculösen bekanntermassen gegen die stark wirkenden Antipyretica oft mit schweren Collapserscheinungen reagiren. Nach *Jaquet* soll das Salicylphenetidin keineswegs die anderen Antipyretica ersetzen, sondern insbesondere in jenen Fällen Anwendung finden, wo eine starke Antipyrese nicht nothwendig ist und eine milde Entfieberung dem Patienten Ruhe und Erholung verschaffen kann.

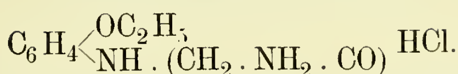
Als Antineuralgicum steht das Mittel in seiner Wirkung dem Antipyrin und Phenacetin bedeutend nach *(Merkel)*. Nur bei Kopfschmerzen in Folge von Chlorose und Anämie wirkt es sicher und ohne unangenehme Nebenerscheinungen.

Bis jetzt sind unangenehme Nebenwirkungen des Mittels ausser der starken Schweisssecretion noch nicht bekannt. In der grossen Versuchsreihe von *Jaquet* wurde es nur zweimal erbrochen, und zwar von einem empfindlichen Patienten, der ohnehin öfter brechen musste. Einige Patienten meldeten nach Einnahme Aufstossen von eigenthümlichem Geruche (Salicylaldehyd).

Anwendung: Innerlich bei Erwachsenen in Einzelgaben von 0·5—1·5 Grm. als Tagesgabe 4—6 Grm. in Oblaten; für Kinder oder Patienten die nicht schlucken können, in Apfel- oder Pflaumenmus eingehüllt.

Literatur: *A. Jaquet,* Ueber die pharmakologische und therapeutische Wirkung des Malakins. Aus der medicinischen Klinik zu Basel. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1893, Nr. 18. — *O. v. Bauer,* Ueber die therapeutische Verwendbarkeit des Malakins. Aus der medicinischen Klinik des Hofr. *Drasche,* Wien. Wiener med. Blätter. 1894, 2. — *Ferd. Merkel,* Ueber die therapeutische Wirkung des Malakins. Aus dem städtischen Krankenhause in Nürnberg. Münchener med. Wochenschr. 1894, 17.

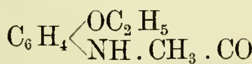
Phenocollchlorhydrat.



$$C_6H_4\left<\begin{matrix}OC_2H_5\\NH.(CH_2.NH_2.CO)\end{matrix}\right. HCl.$$

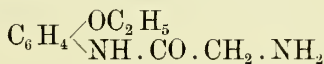
Salzsaures Glycocollparaphenetidin. Phenocollum hydrochloricum.

Das Phenocoll in Form des Hydrochlorids als Antipyreticum, Antirheumaticum, Nervinum und schliesslich als Antitypicum empfohlen, wurde von der chemischen Fabrik (vorm. E. Schering) in Berlin in der Absicht dargestellt, ein Derivat des Phenacetins zu schaffen, welches bei Wahrung der guten Eigenschaften des letzteren leichter löslich sein soll. Dies wurde dadurch erreicht, dass statt des Acetylrestes in die Seitenkette des Phenacetins der Säurerest einer Amidosäure, und zwar des Glycocolls $\begin{matrix}CH_2.NH_2\\|\\CO\;\;OH\end{matrix}$ eingeführt wurde. Durch die Einführung dieses die NH_2-Gruppe enthaltenden Säureradicals wird die neu entstehende Verbindung zur Bildung leicht löslicher Salze befähigt.



$$C_6H_4\left<\begin{matrix}OC_2H_5\\NH.\underline{CH_3.CO}\end{matrix}\right.$$

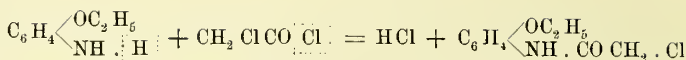
Acetphenetidin



$$C_6H_4\left<\begin{matrix}OC_2H_5\\NH.\underline{CO.CH_2.NH_2}\end{matrix}\right.$$

Glycocollphenetidin.

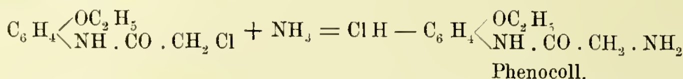
Die Darstellung dieser Verbindung gelingt nach verschiedenen schematischen Methoden, welche es ermöglichen, in die Amidogruppe des Phenetidins, $C_6H_4\left<\begin{matrix}OC_2H_5\\NH_2\end{matrix}\right.$ (s. pag. 218) an die Stelle von 1 Atom Wasserstoff ein Säureradical einzuführen. Als technische Darstellungsweise wird folgende benützt: Man behandelt Phenetidin mit Chloracetylchlorid; hierbei entsteht Oxyäthyl-Monochloracetanilid.



$$C_6H_4\begin{cases}OC_2H_5\\NH\,.\,H\end{cases} + CH_2Cl\,CO\,Cl = HCl + C_6H_4\begin{cases}OC_2H_5\\NH\,.\,CO\,CH_2\,.\,Cl\end{cases}$$

Phenetidin Chloracetylchlorid Oxyäthyl-Monochloracetanilid,

welches, mit Ammoniak behandelt, durch Austausch von Cl gegen die NH_2-Gruppe Phenocoll liefert, das sich mit der bei der Reaction freiwerdenden Salzsäure verbindet.



$$C_6H_4\begin{cases}OC_2H_5\\NH\,.\,CO\,.\,CH_2\,Cl\end{cases} + NH_3 = Cl\,H - C_6H_4\begin{cases}OC_2H_5\\NH\,.\,CO\,.\,CH_2\,.\,NH_2\end{cases}$$

Phenocoll.

Aus dem Reactionsproduct wird das freie Phenocoll als basischer Körper durch Natronlauge abgeschieden, durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigt und schliesslich durch Neutralisiren mit den entsprechenden Säuren in bestimmte (salzsaure, kohlensaure, essigsaure, salicylsaure) Salze übergeführt.

Das salzsaure Phenocoll zeigt einen leicht aromatischen Geruch und bitter salzigen Geschmack, es krystallisirt aus heissem Wasser in farblosen Würfeln und kommt als krystallinisches Pulver in den Handel. Es löst sich in etwa 20 Th. Wasser und in Alkohol bei gewöhnlicher Temperatur. Die Lösung reagirt neutral und schmeckt salzig-bitter.

Die freie Base, das Phenocoll, bildet feine Nadeln, die bei 95° C. schmelzen, sich in heissem Wasser sehr leicht, in kaltem Wasser sehr schwer lösen. In Alkohol ist die freie Base löslich. Das Phenocoll ist eine ziemlich beständige Verbindung, die durch Alkalien und verdünnte Säuren erst nach längerem Kochen in Phenetidin und Glycocoll zerlegt wird.

Prüfung auf Reinheit. Die Verbindung soll frei sein von aus der Fabrication stammenden Nebenproducten. 0·5 Grm. Phenocollum hydrochloricum sollen sich in etwa 15 Ccm. Wasser klar auflösen. Trübung deutet auf das Vorhandensein von Condensationsproducten des Phenocolls. Die Lösung darf durch Eisenchlorid weder in der Kälte, noch beim Erwärmen roth gefärbt werden (Abwesenheit von p-Phenetidin). Die auf 60° erwärmte wässerige Lösung soll, mit einigen Tropfen Natriumcarbonatlösung versetzt, keinen Ammoniakgeruch wahrnehmen lassen (Ammoniaksalze). Die Lösung soll, mit einigen Tropfen Natronlauge versetzt, die Phenocollbase als rein weisse Krystalle fallen lassen (Färbung = Verunreinigung). Beim Verbrennen auf dem Platinbleche darf kein Rückstand bleiben *(B. Fischer)*.

Das physiologische Verhalten des Phenocolls wurde von *Kobert* und von *v. Mering* geprüft. Dabei zeigte sich das Mittel recht ungiftig und übte auch auf das Blut keine schädigende Wirkung aus. Der Eiweisszerfall wird bei Gesunden durch das Phenocoll gesteigert *(Balzer-Rutschinsky)*. *v. Mering* versuchte es dann bei Fiebernden und kam zum Schlusse, dass 1 Grm. Phenocoll bezüglich seiner temperaturherabsetzenden Wirkung

1·5—2·0 Grm. Antipyrin und ungefähr 1 Grm. oder 0·8 Grm. Phenacetin gleichkommt. Nach *Hertel* zeigt der Urin nach Anwendung von ungefähr 5 Grm. eine braunrothe bis schwarzbraune Färbung, welche beim Stehen des Urins an der Luft noch dunkler wird. Eisenchloridlösung erzeugt in dem Harn eine noch dunklere Färbung, welche auf Zusatz von concentrirter Schwefelsäure sich etwas aufhellt und im durchfallenden Lichte einen grünlichen Farbenton erkennen lässt.

Die therapeutische Anwendung des Mittels wurde in grösserem Massstabe von *Hertel, Herzog, Schmidt, Cohnheim, Bum* u. A. bei Phthisikern, beim acuten Gelenksrheumatismus, in einer grossen Anzahl acuter fieberhafter Krankheiten versucht.

Die Ausscheidung des Mittels aus der Niere erfolgt ziemlich rasch, durch die oben erwähnte Eisenchloridreaction lässt sich nachweisen, dass es 12 Stunden nach dem Aussetzen im Urin nicht mehr vorhanden ist.

Einzelgaben von 1 Grm. setzen meist nach einer oder wenigen Stunden die Temperatur um 1—1$^1/_2$^{0} herab. Die Wirkung dauert etwa bis zu zwei Stunden. Sie ist am sichersten, wenn das Mittel zur Zeit der Akme gegeben wird; auf das ansteigende Fieber wirkt es weniger entschieden. Die Entfieberung erfolgt zumeist mit Schweiss und das Wiederansteigen des Fiebers ist von einem allerdings nur mässigen Frösteln begleitet.

1 Grm. Phenocoll auf einmal gegeben, ist stets von grösserer Wirksamkeit als kleinere Dosen stündlich. Am wirksamsten scheint es beim Fieber der Phthisiker zu sein, jedoch klagten gerade diese Patienten über das starke Schwitzen mit folgenden leichten Frösten; auch bei den acut entzündlichen Krankheiten wirkt es in Gaben von 1 Grm. prompt antipyretisch. Der antipyretischen Wirkung entspricht gewöhnlich auch eine Verlangsamung der Pulsschläge, aber nicht im Verhältniss zur Abnahme der Temperatur. In Dosen von 4·0—6·0 Grm. pro die zeigte es sich bei acuter Polyarthritis selbst in Fällen wirksam, wo vorher Salicylsäure und Antipyrin ohne wesentlichen Einfluss waren. In anderen Fällen liessen die Schmerzen in den Gelenken erst nach Natrium salicylicum vollständig nach. Auf die

erhöhte Temperatur beim Gelenksrheumatismus hat Phenocoll keinen Einfluss.

Als Antineuralgicum, bei Ischias, Migräne versucht, hat das Mittel keine besondere Wirkung geäussert; es wirkt vielleicht bei Neuralgien refrigeratorischen Ursprunges. Auch in diesen Fällen kann es bis zu 4·0 Grm. pro die verabreicht werden.

Nach alledem scheint das Phenocoll vor dem Phenacetin keine besonderen Vorzüge zu haben, höchstens die, dass es wegen seiner leichteren Löslichkeit auch in Form von subcutanen Injectionen und als Klysma angewendet werden kann.

Bei einem Erysipel, per Klysma einverleibt, wirkte das Phenocoll, obwohl nur $^1/_2$ Stunde lang gehalten, ebenfalls temperaturherabsetzend; es scheint demnach die Resorption vom Darm aus eine beschleunigte zu sein.

Eine interessante Eigenschaft des Phenocolls, durch welche es einen Vorzug vor allen bisher bekannten dargestellten Antipyretica besitzt, entdeckte *Albertoni*, der es gegen das Malariafieber wirksam fand. Die Erfahrungen von *Cucco, Cervello, Banetti, Ferreira* u. A., welche die antimalarische Wirkung des Phenocolls nachprüften, ergaben übereinstimmend, dass dieses, nach den Normen, welche für den Gebrauch des Chinins gelten, dargereicht, das Malariafieber ganz gleich dem Chinin zum Stillstand bringt. Bei Erwachsenen gibt man zweckmässig 1—1$^1/_2$ Grm. in zweistündlichen Intervallen; die letzte Dosis zwei Stunden vor Beginn des Anfalles gereicht. *Cucco* hatte in 84 Fällen von Sumpffieber 52 vollkommene Heilungen. In manchen Fällen wurde schon durch einmalige Verabfolgung des Mittels das Fieber coupirt, es zeigte sich jedoch zweckmässig, durch Gebrauch des Mittels von 0·5 Grm. oder von 1 Grm. täglich während 7 Tage, die Malariainfection ganz zum Erlöschen zu bringen. Auch wenn Reizzustände von Seiten des Magendarmcanales mit dem Sumpffieber complicirt waren, traten keine Unzuträglichkeiten ein.

Ueble Nebenwirkungen. Bei heruntergekommenen Kranken traten selbst nach verzettelten kleinen Dosen von 2 Grm. (4 × 0·5) Erscheinungen von Athemnoth, Cyanose und

Herzschwäche auf. Auch kann beim Wiederanstieg des Fiebers Uebelkeit und Erbrechen eintreten *(Herzog, Bum* und *Balzer).*

Bei schwachen, herabgekommenen, malarischen Individuen kamen nach sehr grossen Gaben häufig Somnolenz und grössere Depression, auch nach völligem Verschwinden des Fiebers vor.

Zur äusserlichen Anwendung wurde es von *C. Beck* als Ersatzmittel des Jodoforms wegen seiner Geruchlosigkeit, wegen des Mangels einer giftigen Einwirkung selbst bei Anwendung auf grossen Flächen und wegen der fehlenden Reizwirkung auf die Haut bei Verbrennungen, Fussgeschwüren empfohlen.

Dosirung. Innerlich als Antipyreticum für Erwachsene, als Pulver in Oblaten zu 0·5—1·0 Grm. pro dosi 4·0—5·0, aber auch 6·0 pro die, namentlich bei acutem Gelenksrheumatismus. Gegen Malariafieber 0·5 Grm. pro dosi, 1·0—1·5 pro die. Als Antineuralgicum 0·5, 3—4mal täglich.

Aeusserlich, in Form des reinen Pulvers auf Wunden, in 5procentiger wässeriger Lösung bei Hautentzündungen, zu Injectionen bei Blennorrhagie, als 20procentige Lanolinsalbe bei Fussgeschwüren, Verbrennungen 2. Grades, auch als 10- und 20procentige Phenocollgaze in den gleichen Fällen.

Literatur: Stabsarzt *Hertel,* Ueber Phenocollum hydrochloricum. Ein neues Antipyreticum und Antirheumaticum. Aus der Klinik des Prof. *Gerhardt* in Berlin. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 15. — *Benno Herzog,* Ueber die Wirksamkeit des Phenocollum hydrochloricum. Aus der Klinik des Prof. *Riegel* in Giessen. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 31. — *Aronsohn,* Ueber die Wirkungsweise saurer Antifebrin- und Phenacetinderivate. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 47. — *Paul Cohnheim,* Weitere Versuche mit Phenocollum hydrochloricum. Therap. Monatsh. 1892, pag. 15. — *P. Balzer,* Klinische Untersuchungen über Phenocollum hydrochloricum. Aus der Klinik des Prof. *Eichhorst* in Zürich. Inaug.-Dissert. Zürich 1892. — *Eichhorst,* Ueber Phenocollum hydrochloricum. Vortrag in der Gesellschaft der Aerzte in Zürich. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1892, Nr. 7. — *R. Bum,* Ueber die Wirkung des Phenocoll. Aus der Abtheilung des Hofrathes Prof. *Drasche.* Wiener med. Presse. 1892, Nr. 20—22. — *C. Beck,* Ueber den antiseptischen Werth des Phenocollum hydrochloricum. New York med. Journ. 1893, 57, pag. 438; Les nouv. remèdes. 1893, Nr. 23. — *H. Kucharzewski,* Ueber die therapeutische Wirkung des Phenocoll. hydrochl. St. Petersburger med. Wochenschr. 1894, Nr. 35.

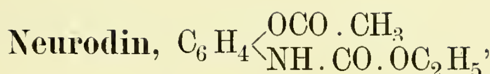
Ausser dem salzsauren Phenocoll wurden noch folgende Salze des Phenocolls zur Anwendung in der Praxis empfohlen:

1. Phenocollum salicylicum. Salocoll $C_6 H_4 (OC_2 H_5) NH . CO — CH_2 — NH_2 . C_7 H_6 O_3$. Es vereinigt in sich die Eigenschaften des Phenocolls und der Salicylsäure, krystallisirt aus heissem Wasser, worin es leicht löslich ist, in langen Nadeln. Ist in kaltem Wasser schwerer löslich als das salzsaure Salz. Die wässerige Lösung reagirt neutral, gibt mit Eisenchlorid Violettfärbung und schmeckt süss.

2. Phenocollum carbonicum $[C_6 H_4 (OC_2 H_5) NH . CO — CH_2 — NH_2]_2 . CO_3$. Farbloses, nahezu geschmackloses, in Wasser schwer lösliches, aus Krystallblüthen bestehendes, lockeres Pulver. Beim Erwärmen mit Wasser auf 65° C., rascher bei 80°, findet Abspaltung von Kohlensäure statt. Wegen seiner Schwerlöslichkeit besonders zur Verwendung in Pulverform geeignet.

3. Phenocollum aceticum, $C_6 H_4 (OC_2 H_5) NH . CO — CH_2 — NH_2 . C_2 H_2 O_2$. Lockere, aus filzigen Nadeln bestehende Krystallaggregate, in 3—4 Th. Wasser löslich. Der Geschmack ist milde. Die wässerige Lösung reagirt schwach alkalisch und gibt wegen des Gehaltes an Essigsäure mit Eisenchlorid Rothfärbung (von Ferriacetat). Dieses Salz eignet sich besonders zu subcutanen Injectionen.

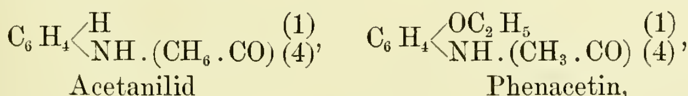
Neurodin, $C_6H_4\langle{}^{OCO\,.\,CH_3}_{NH\,.\,CO\,.\,OC_2H_5}$,



Acetyl-p-oxyphenylurethan.

Dieses von *v. Mering* als Antineuralgicum empfohlene Mittel verdankt seine Entstehung den bisherigen Erfahrungen über die Beziehungen zwischen chemischer Constitution und antipyretischer, beziehungsweise antineuralgischer Wirkung bei den aromatischen Verbindungen.

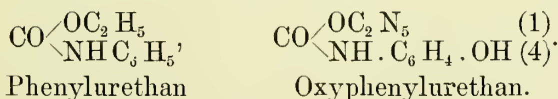
Ausgehend von der Thatsache, dass das Phenacetin sich als ein Paraoxyäthyl-Acetanilid auffassen lässt, also als Acetanilid (Antifebrin), in welchem das in Para-Stellung befindliche H-Atom durch den Oxyäthylrest $(O\,.\,C_2H_5)$ ersetzt ist:



$C_6H_4\langle{}^{H}_{NH\,.\,(CH_6\,.\,CO)}\ {}^{(1)}_{(4)}$, $C_6H_4\langle{}^{OC_2H_5}_{NH\,.\,(CH_3\,.\,CO)}\ {}^{(1)}_{(4)}$,

Acetanilid Phenacetin,

und dass die therapeutischen Vorzüge des Phenacetins gerade durch die erwähnte Differenz seiner Zusammensetzung gegenüber der des Acetanilids bedingt sind, durfte *v. Mering* annehmen, dass auch die Derivate des p-Oxyphenylurethans vor dem bisher klinisch versuchten Phenylurethan (Euphorin) manche therapeutische Vorzüge besitzen.



$CO\langle{}^{OC_2H_5}_{NH\,C_6H_5}$, $CO\langle{}^{OC_2N_5}_{NH\,.\,C_6H_4\,.\,OH}\ {}^{(1)}_{(4)}$.

Phenylurethan Oxyphenylurethan.

Das p-Oxyphenylurethan wurde von gesunden Thieren in ziemlich grossen Dosen ohne Einfluss auf ihr Allgemein-

befinden vertragen; bei Versuchen an fiebernden Menschen ergab sich jedoch, dass die Temperatur relativ schnell erniedrigt wurde und dass diese dann ziemlich rasch unter Frost wieder anstieg. Im Hinblicke auf die Erfahrung nun, dass Acetanilid und Acetphenitidin beiweitem weniger toxisch wirken als Anilin und Phenitidin, wurde auch das p-Oxyphenylurethan acetylirt. Die hierdurch entstandene Verbindung ist das in die Therapie eingeführte Acetyl-p-Oxyphenylurethan, das Neurodin.

Die Darstellung, welche durch Patent geschützt ist, geschieht durch Acetylirung des p-Oxyphenylurethans. Letzteres erhält man durch Einwirkung von Chlorameisensäureäthylester auf p-Amidophenol.

Das Neurodin stellt farblose und geruchlose Krystalle dar, die sich in kaltem Wasser nur wenig, in siedendem Wasser im Verhältnisse von 1:140 lösen. Das Präparat schmilzt bei 87° C.

Nachdem Thierexperimente die Unschädlichkeit wiederholter Tagesgaben von 2—3 Grm. Neurodin erwiesen haben, wurde es beim Menschen zunächst als Antipyreticum versucht. Es setzte bei Pleuritis, Typhus, Pneumonie, Scharlach in Gaben von 0·5 die Temperatur durchschnittlich um 2·5—3·0° C. herab. Die Temperatur nahm allmälig ab und erreichte in 3—4 Stunden nach der Einnahme den niedrigsten Stand, um dann langsam wieder anzusteigen. Jedoch der Temperaturabfall war zuweilen von abundanter Schweissabsonderung, die Temperaturzunahme in vereinzelten Fällen von Frost und Cyanose begleitet. Erbrechen, Collapserscheinungen traten nicht auf, hingegen in einem Falle von Typhus ein masernähnliches Exanthem auf Bauch und Brust, welches nach Verlauf von 24 Stunden verschwand. Nach diesen Erfahrungen glaubt *v. Mering* von der antipyretischen Wirkung des Neurodins, namentlich gegenüber dem gleich zu schildernden Thermodin, absehen zu sollen. Hingegen empfiehlt er das Neurodin in hohem Masse als schmerzstillendes Mittel bei Migräne, Neuralgien des Trigeminus, bei Ischias, Kopfschmerzen im Hinterhaupt u. s. w. Zur Erzielung der antineuralgischen Wirkung ist durchschnittlich die Dose von 1 Grm. erforderlich. Die Wirkung beginnt bereits $^1/_2$ Stunde nach der Einführung. Bei Tabes und bei Prosopalgie traten,

nachdem 1 Woche lang täglich 4—6 Grm. gegeben wurden, Schwindelgefühl und Schläfrigkeit auf, sonst wurden bisher keine nachtheiligen Wirkungen beobachtet. Einigemale erwies sich Neurodin wirksamer als Phenacetin, ein anderesmal verhielt es sich entgegengesetzt.

Anwendung. Als Antineuralgicum in Dosen von 1·0 bis 1·5 Grm. Rp. *Neurodini 1·0, Dent. tal. dos. Nr. VI.* S. Nach Bedarf 1 Pulver zu nehmen.

Literatur: Prof. *J. v. Mering,* Beiträge zur Kenntniss der Antipyretica: I. Beziehungen zwischen chemischer Constitution und antipyretischer Wirkung bei den aromatischen Verbindungen; II. Neurodin, ein neues Nervenmittel. Therap. Monatsh. 1893, pag. 577.

Thermodin, $C_6H_4<{}^{OC_2H_5}_{NCO . CH_3 . CO . OC_2H_5}$,

Acetyl-p-Aethoxyphenylurethan.

Acetyl-Aethoxyphenylcarbaminsäureäthylester.

Das von *E. Merck* zuerst dargestellte und von *J. v. Mering* zuerst erprobte Thermodin unterscheidet sich von dem eben geschilderten Neurodin dadurch, dass in diesem das in der NH_2-Gruppe noch nicht substituirte H-Atom durch den Acetylrest ($CH_3 . CO$) ersetzt ist.

Es leitet sich also auch das Thermodin von dem p-Oxyphenylurethan ab, und zwar in der Weise, dass in diesem zunächst der Wasserstoff in der Hydroxylgruppe durch C_2H_5 ersetzt und das so entstandene p-Aethoxyphenylurethan im Aminrest überdies noch acetylirt wird.

Das Thermodin bildet derbe, farblose, nadelförmige Krystalle, die in kaltem Wasser fast unlöslich (1 : 2600 Wasser von 20° C.), in heissem Wasser (1 : 450 bei 100° C.) leichter löslich, vom Schmelzpunkt 86—88° C. sind; es löst sich ziemlich leicht in Alkohol, Aether, Schwefelkohlenstoff; Chloroform löst es in allen Verhältnissen *(Schmitt)*. In Schwefelsäure löst es sich mit blassgelber, in Salpetersäure mit gelber Farbe; in Salzsäure ist es selbst beim Erwärmen unlöslich. Hingegen wird es ebenso, wie das Phenacetin von Essigsäure und Milchsäure beim Erwärmen auf 30—35° C. gelöst. Die Lösung des Thermodins in Schwefelsäure gibt ebenso wie die des Phenacetins mit Salpetersäure eine starke rothbraune Färbung, welche bald in Orange übergeht. Mit Chromsäure eine schmutziggrüne, ebenfalls verschwindende Färbung.

Eine Mischung von Thermodin mit gleichen Theilen salpetrigsaurem Natron gibt, mit Schwefelsäure versetzt, eine braune Färbung, welche bald in Schwarz übergeht.

Physiologisches Verhalten. Nach *Schmitt* und *Bonneville* ist es die Löslichkeit des Thermodins in Milchsäure bei Körpertemperatur, welche im Organismus die Absorption dieses sonst so schwer löslichen Körpers vermittelt. Demgemäss dürfte es am besten zu einer Zeit gereicht werden, wo der Magen in voller Thätigkeit ist. Bei den Thierversuchen wirkten Gaben von 0·1 bis 2 Grm. Thermodin, dem Frosch auf die Schleimhaut des Oesophagus gebracht, im Verlaufe von 20—24 Stunden tödtlich, indem früher die willkürlichen Bewegungen, dann die Reflexbewegungen aufhörten, früher die Athmung, dann das Herz stillstand. Kaninchen, denen 1, 2 und selbst 3 Grm. pro Kilogramm eingeführt wurden, erlitten keinen Schaden, die Temperatur zeigte eine geringe Erniedrigung um 0·5—0·8° C. Uebrigens wurde ein grosser Theil des Medicamentes in den Fäces unverändert wieder aufgefunden. 1—2 Grm. des Mittels, von gesunden Menschen genommen, waren auf das Wohlbefinden von keinem sichtbaren Einfluss. Erst 3 Grm. bewirkten eine geringe Temperaturabnahme von 0·3° C., 4 Stunden nach dem Einnehmen.

Bezüglich der Ausscheidung des Thermodins durch den Harn fanden *Schmitt* und *Bonneville*, dass der Harn erst 3, besser 4 Stunden nach der Einnahme die für Amido- oder Acetamidophenol charakteristische Indophenol-Reaction (s. pag. 225) gab. Andererseits konnte aus dem Harne der Versuchsthiere mittelst Chloroform noch unzersetztes Thermodin ausgeschüttelt werden.

Nach den Erfahrungen von *v. Mering* stellt das Thermodin das beste Fiebermittel unter den bisher dargestellten und geprüften Derivaten des Amidophenols dar; es ist ein sicher und milde wirkendes Antipyreticum, dem unangenehme Nebenwirkungen, wie Uebelkeit, Erbrechen, Collaps, Cyanose etc., vollkommen fehlen. Bei Typhus, Pneumonie, Pleuritis, Influenza, Tuberculose, Erysipel, Angina trat, während des Fiebers gegeben, nach 0·5—0·7 Grm. in der Regel ein Temperaturabfall von 2—2·5° C. ein. Bei Influenza wurde das Thermodin in Dosen von 0·5 Grm. 2—3mal täglich mit gutem Erfolge verabreicht, indem man dadurch Temperaturabfall, sowie Linderung der subjectiven Beschwerden und nervösen Erscheinungen erzielte. *Bardet* erklärt die antithermischen Eigenschaften für wenig deutlich.

Als unangenehme Nebenwirkung wurde nur in einem einzigen Typhusfalle, nachdem 3 Tage hindurch 0·5 Grm. Thermodin gegeben wurde, ein masernähnliches Exanthem beobachtet. Auch *Schmitt* betont das Fehlen von

üblen Nebenwirkungen. Selbst das stärkere Schwitzen, mit welchem die Temperaturabnahme in einigen Fällen einherging, war niemals zu reichlich. *Schmitt, Bonneville,* auch *Bardet* gelangen nach ihren klinischen Erfahrungen zu dem Schlusse, dass das Thermodin ein gefahrloses Antipyreticum von constanter, jedoch geringer und langsamer Wirkung darstellt. Sie sehen darin ein Ersatzmittel des Phenacetins, welches jedoch diesem an Energie der Wirkung, überdies auch wegen des hohen Preises nachsteht.

Antineuralgisch wirkt das Thermodin erst in Gaben von 1·5 Grm., wenn auch nicht in dem Masse wie Neurodin, welches daher bei Neuralgien vorzuziehen ist.

Dosirung. Als Antipyreticum Erwachsenen pro die 0·5 bis 0·7 Grm.; Kindern 0·2—0·3 Grm. Für Phthisiker empfehlen sich kleinere Dosen; man beginnt zweckmässig mit 0·3 Grm.

Rp. Thermodini 0·5—0·7
Dent. tal. dos. Nr. VI.
S. 1 Pulver (Abends) zu nehmen.

Literatur: Prof. *J. v. Mering,* Beiträge zur Kenntniss der Antipyretica: I. Beziehungen zwischen chemischer Constitution und antipyretischer Wirkung bei den aromatischen Verbindungen; II. Thermodin, ein neues Fiebermittel. Therap. Monatsh. 1893, pag. 578. — *Schmitt*-Nancy, Contribution à l'étude de la thermodine. Les nouv. remèdes. 1894, Nr. 9. — *Bonneville,* La thermodine. Thèse. Nancy 1894. — *Bardet,* L'effet antipyretique de la thermodine. Société thérap. de Paris. Séance de 25. April 1894.

Salol, $C_6H_4\langle^{OH}_{COOC_6H_5}$, Salicylsäure-Phenyläther.

Salolum, Phenylsalicylat.

Um ein Mittel zu bieten, welches die volle Wirksamkeit des salicylsauren Natrons ohne dessen schädliche Einwirkung auf den Magen und die Verdauung besitzt, versuchte *Hermann Sahli* in Bern das von *Nencki* 1886 dargestellte und für diesen Zweck empfohlene Phenylsalicylat, das die Vulgärbezeichnung Salol erhielt. Dieser Säureäther, dessen eine Componente die Salicylsäure, die andere der Phenylalkohol ist, sollte hauptsächlich wegen seiner Unlöslichkeit im Magen, den er unverändert passirt, und seiner nachherigen Zerlegung im Darmcanal, Vorzüge gegenüber der Salicylsäure entfalten.

Darstellung. Man erhält nach *Nencki* den Salicylsäure-Phenyläther, indem man moleculare Mengen von salicylsaurem Natrium und Phenolnatrium bei höherer Temperatur mit Phosphoroxychlorid längere Zeit erhitzt. Unter Abspaltung von Kochsalz und Phosphorsäure bildet sich der Aether. Um ihn zu isoliren, wird das Reactionsproduct in Wasser eingetragen und so lange damit behandelt, bis es von Kochsalz und Phosphorsäure zum grössten Theile befreit ist. Durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus Alkohol wird der Aether endgiltig gereinigt.

Das Salol stellt ein weisses Pulver von schwach aromatischem Geruch dar, aus mikroskopischen tafelförmigen Krystallen bestehend. Es schmilzt zwischen 42° und 43° C., in Wasser ist es beinahe unlöslich, demgemäss nahezu geschmacklos, es löst sich in 10 Th. Alkohol, in 0·3 Th. Aether, auch in Chloroform, fetten Oelen, Petroleumäther u. s. w. Wird die alkoholische Lösung mit Wasser verdünnt, so entsteht eine Flüssigkeit von emulsionsartigem Aussehen, in welcher das Salol in feiner Vertheilung suspendirt enthalten ist. Während alkoholische Lösungen von Carbolsäure oder

Salicylsäure mit Eisenchlorid eine blaugrüne, beziehungsweise violette Färbung erzeugen, bringt letzteres in einer alkoholischen Lösung von Salol nur eine Trübung, aber keine Färbung hervor.

Prüfung. Das Salol muss farblos, geschmacklos und nahezu geruchlos sein, es darf weder freies Phenol, noch freie Salicylsäure, auch keine unorganischen Verunreinigungen enthalten. Man prüft daher auf die Reinheit desselben, indem man 1. eine geringe Menge des Präparates mit destillirtem Wasser schüttelt und rasch abfiltrirt. Das Filtrat darf nach Zusatz von Eisenchloridlösung keine violette Färbung zeigen; 2. eine kleine Probe des Präparates muss auf dem Platinblech ohne Rückstand verbrennen; 3. feuchtes blaues Lackmuspapier darf nicht geröthet werden.

Wie sämmtliche Aether, wird auch Salol durch Aufnahme von H_2O in seine beiden Componenten zerlegt (wobei es bei 60 Procent seines Gewichtes Salicylsäure und 40 Procent Phenol liefert). Wie *Nencki* zeigte, wird es durch den Magensaft nicht zerlegt, jedoch bei Bruttemperatur durch Mikroben und in geringer Menge auch durch den Speichel *(Lesnik)* gespalten, auch zerlegt es sich in Berührung mit zahlreichen organischen Substanzen, mit denen es doppelte Umsetzungen eingeht, z. B. bei Gegenwart von Fett auch schon im Magen. Für gewöhnlich zerfällt es jedoch erst im Darm unter der Einwirkung des Pankreassecretes in jene beiden Componenten. Diese entfalten im Darme die ihnen eigenthümliche Wirkung und werden, nachdem sie resorbirt wurden, schliesslich in Form der Phenylschwefelsäure, Salicylsäure und Salicylursäure mit dem Harne wieder ausgeschieden.

Die therapeutischen Versuche von *Sahli* ergaben, dass dem Salol thatsächlich die ganze Wirksamkeit der Salicylsäure zukommt, dass es also ebenso wie diese als Antipyreticum und Antirheumaticum wirkt. Wohl wird durch die Unlöslichkeit des Mittels im Magen dessen Resorption verzögert, jedoch tritt meist schon zwei Stunden nach dem Einnehmen der üblichen Dosis Ohrensausen ein, ein Beweis, dass nunmehr die Salicylsäure zur eigenthümlichen Wirkung gelangt ist, auch ist zur selben Zeit die Salicylsäure im Harn nachweisbar. Doch auch von der Carbolsäure werden dem Körper in Form des Salols solche grosse Mengen innerlich zugeführt, wie dies bei keiner früheren Medicationsform der Fall war. Demgemäss beobachtet man auch frühzeitig das Auftreten des dunkelgefärbten Carbolharns. Es war daher anzunehmen, dass es in Folge seiner Zusammensetzung stärker antiseptisch als die Salicylsäure wirken werde.

Nach Versuchen von Frau Dr. *Sieber* wirkt Salol in öliger Lösung deutlich entwicklungshemmend auf Bacterien, eher stärker als in Pulverform.

Es wurde Salol bisnun von *Sahli, Bielschowsky, Boymond, Herrlich, Kleefeld, Rosenberg, Feilchenfeld, Georgi, Lépine, Aufrecht* u. v. A. an einem grossen Krankenmateriale erprobt, und sämmtliche Beobachter berichten, dass es bei allen jenen Krankheitsprocessen wirksam ist, in denen sich die Salicylsäure bewährte. Es kamen wohl Fälle von acutem Gelenksrheumatismus zur Behandlung, bei denen sowohl das Natriumsalicylat, als auch das Salol versagten, wohl auch solche, in denen das erstere wirksam war, nachdem das Salol vergeblich versucht wurde. Nach *Aufrecht* gebührt bei chronischem Gelenksrheumatismus dem Salol der Vorzug vor der Salicylsäure. Dagegen wirkt beim acuten Rheumatismus die Salicylsäure rascher als Salol. Bei Tripperrheumatismus dürfte es nur in frischen Fällen wirken *(V. Jones). Sahli* berichtet unter dem Hinweise, dass in der Wirkung des Salols auch die der Carbolsäure zur Geltung kommt, auch über Fälle von Neuralgien und chronischen Rheumatismen, welche nicht auf Salicylsäure, jedoch auf Salol reagirten. Als Vorzüge gegenüber der Salicylsäure wurden geringere Belästigung des Magens, selteneres Auftreten von Ueblichkeit und Erbrechen und auch geringere Schweisse zugegeben, doch zeigt die Wirkung eine grosse Aehnlichkeit mit der der Salicylsäure; die störenden Nebenerscheinungen der Salicylsäuremedication, Kopfcongestionen, Ohrensausen, Frostanfälle, fehlen nicht, ja selbst Magenbeschwerden und Erbrechen wurden ebenfalls beobachtet *(Herrlich, Rosenberg).* Auch zu Intoxication kann es bei demselben kommen (s. später). Interessant ist, dass Salol, trotzdem mit demselben eine bedeutende Menge Carbolsäure eingeführt wird, doch keine excessive antipyretische Wirkung äussert, ja bei phthisischem Fieber, Typhus, Erysipel etc. bleibt die Wirkung hinter der anderer Antipyretica zurück.

Die antipyretische Wirkung ist zumeist mit 2·0 bis 3·0 Grm. zu erzielen und erreicht ihren Höhepunkt 4—5 Stunden nach der Incorporation des Mittels; nur bei mässigem Fieber lässt

sich auch mit einer Einzeldose von 1·5 Grm. eine Ermässigung von 1·5—2·0° C. erreichen. Da das Mittel nach seiner Zerlegung im Darm rasch resorbirt und ausgeschieden wird, so kann man mit Dosen von 0·5 in längeren Intervallen die Temperatur nicht erheblich erniedrigen. Der Rückgang des Fiebers ist nur mit einer mässigen Schweisseruption verknüpft. Pulsanomalien und Respirationsstörungen begleiteten die Salolwirkung niemals.

Wolkowitsch gab während einer heftigen Choleraepidemie 1892 zu Nischnij-Nowgorod Allen ohne Ausnahme, die an Diarrhoe litten, das von *Sahli, Hueppe* und *Löwenthal* gegen Cholera empfohlene Salol. Die erste Dose bei Erwachsenen betrug 2·0, älteren Leuten und Personen von schwacher Constitution gab er nur 1·0 Grm.; die folgenden 3 Dosen zu 1·0 liess er gewöhnlich alle 3 Stunden einnehmen und die weiteren alle 4—5 Stunden. Im Allgemeinen erhielten die Kranken im Laufe des ersten Tages 8—10 Grm. Salol, dann seltener alle 4—6 Stunden 1 Grm. Salol. Gewöhnlich wurden die Entleerungen schon im Laufe der ersten 12 Stunden seltener. Aus den wässerigen Stühlen wurden derbe. Dann trat oft eine Unterbrechung von 12—24 Stunden ein, nach welcher der Kranke einen ganz regelrecht gefärbten Stuhl hatte. Als unangenehme Symptome waren nur in einigen Fällen Ohrensausen und Schwindel vorhanden.

Dem gegenüber fand *Girode* in der Leiche einer an Cholera Verstorbenen im Magen zwei Klumpen von Salol im Gewichte von 3 Grm. wieder, welche ihr zwei Tage vor dem Tode verabreicht wurden. An den Stellen, wo das Pulver lag, war das Epithel nekrotisch, während die Schleimhaut im übrigen Theile des Magens relativ unverletzt war. Auch in Indien fand es *Tull Walsh* bei Cholera ohne Wirkung.

Gegenüber mehrfachen Angaben, dass Salol in Tagesdosen von 6—8 Grm. mit seltenen Ausnahmen gut vertragen werde, bemerkt *Kobert*, dass bei einer Tagesdosis von 8 Grm. Salol die in diesem enthaltene Carbolsäure die für letztere in Oesterreich erlaubte Maximaldosis um das 6fache, die in Deutschland gestattete aber um das 20fache überschreite. *Hesselbach* fand in einem Falle, welcher, nachdem innerhalb 8 Stunden 8 Grm. Salol genommen wurden, mit dem Tod der Patientin endete, Schrumpfniere mit fettiger Degeneration der Epithelien der gewundenen Harncanälchen.

Gewiss hat in diesem Falle das Bestehen der Schrumpfniere zum letalen Ausgange beigetragen. Es soll bei der Salolmedication für alle Fälle die Toleranz der Patienten gegen das Mittel geprüft werden. Man beginne mit kleinen Dosen und controlire die Ausscheidung der Salicylsäure im Harn. Erfolgt diese zu langsam, dann ist mit der weiteren Darreichung des Mittels innezuhalten. Bei Nierenerkrankungen ist Salol zu meiden. Ob der von *Chlapowski* nach Darreichung von 1 Grm. Salol unter den Erscheinungen der Enteritis eingetretene Exitus letalis auf eine Vergiftung mit Salol zu beziehen ist, bleibt fraglich.

Bei Blasenkatarrh, Cystitis gonorrhoica und Pyelitis fanden *Feilchenfeld, Arnold, Demme* das Salol innerlich in Dosen von 1·0 gereicht zu 2·0—3·0 pro die von sehr prompter Wirkung. Bei Blasenkatarrh wurde der früher alkalische Harn unter dieser Medication wieder sauer, der Eitergehalt wurde geringer und die Diurese reichlicher.

Die äusserliche Anwendung des Salols bewährte sich bei Geschwüren, Decubitus, Ekzem, Pruritus, Scabies *(Sahli)*, Brandwunden *(Demme, Horner)*. Bei Unterschenkelgeschwüren mit schmierigen eiterigen Belegen, auch bei einer schankrös gewordenen Wunde eines Bubo inguinalis nach Ulcus molle, rühmt *Feilchenfeld* dessen prompte Wirkung.

In der dermatologischen Praxis als 5procentige Salbe bei Impetigo contagiosa, Ekzem mit starker Eiterabsonderung, bei Sycosis parasitaria *(Saalfeld)*.

Seifert, Cozzolino haben dasselbe zur localen Behandlung der Affectionen der Mund-, Nasen- und Rachenhöhle, besonders in Form des Mund- und Gurgelwassers empfohlen. Als Insufflationspulver für Nase und Lunge ist es nicht zu verwerthen, weil es nicht in gleichmässiger Schicht auf den Ulcerationsflächen haftet, sondern sich in Klumpen ballt, welche dann leicht expectorirt werden; andererseits reizt Salol die Schleimhäute der Nasenhöhle und des Larynx viel weniger als Borsäure und Antifebrin. *Thorner* gibt es bei Angina innerlich zu 0·6—0·9 Grm. 3mal täglich; dabei verschwinden die Schmerzen in einigen Stunden.

Ewald verwerthete die Eigenthümlichkeit des Salols, durch das Pankreas gespalten zu werden, bei Magenkranken diagnostisch, um Aufschlüsse über die Motilität des Magens zu erhalten.

Tritt nämlich nicht binnen $^3/_4$—1 Stunde nach Darreichung von Salol im Harn Salicylsäurereaction auf, so wäre anzunehmen, dass das Salol abnorm lang dem spaltenden Einfluss des pankreatischen Saftes entzogen war, woraus sich auf ein abnorm langes Verweilen des Salols im Magen, beziehungsweise auf eine Schwäche der motorischen Functionen dieses Organes schliessen lässt. Es ergaben jedoch die Versuche von *Heinrich Stein*, dass auch vermehrte Schleimabsonderung der Magenschleimhaut, ferner auch anderer Gewebe das Salol zu spalten vermögen. Man kann also aus dem Auftreten der Reaction im Harne keineswegs mit Sicherheit darauf schliessen, dass das Salol bereits aus dem Magen in den Darm übergetreten sei.

Als Nebenwirkungen des Salols sind anzuführen: die von *Herrlich* beobachtete paradoxe Temperaturerhöhung; mit nachlassender Salolwirkung schnellte bei einem Typhuskranken die Temperatur unter Frost rapide in die Höhe; ferner das Auftreten eines Urticariaexanthems bei einem Kinde nach einem Klystier von 2 Grm. Salol *(Demme)*.

Bekanntlich hat man, um Pillen so zu präpariren, dass sie den Magen unverändert passiren und erst im Darme, wo sie ihre Wirkung entfalten sollen gelöst werden, mit einer Keratinhülle überzogen. Diese Keratinhüllen wurden für Medicamente empfohlen, welche die Magenschleimhaut reizen, wie Salicylsäure und die Quecksilberpräparate, auch für solche, welche die Verdauungsthätigkeit des Magens beeinträchtigen, wie Tannin, Alaun, Wismuthnitrat; für Medicamente, welche vom Magensaft zu unwirksamen Verbindungen zersetzt werden, wie Silbernitrat, Eisensulfid und schliesslich für solche, welche man möglichst concentrirt in den Dünndarm gelangen lassen will, wie z. B. Alkalien, Seife, Galle und alle Wurmmittel. Jedoch die Hoffnungen, welche auf die Unlöslichkeit der Keratinhüllen im sauren Magensaft basirten, sind in der Praxis nicht erfüllt worden. Die Sprödigkeit des Keratinüberzuges, das Schrumpfen und schliessliche Springen desselben führten zu sehr complicirten Vorschriften für die Bereitung von keratinirten Pillen, deren Ausführung manche Schwierigkeiten bietet. *G. Oeder* empfiehlt nun an Stelle der Keratinhüllen für Pillen, die erst im Darme gelöst werden sollen, auf Grund eingehender Versuche einen Ueberzug von Salol. Der Ueberzug der Pillen wird derart hergestellt, dass Salol bei gelinder Wärme zum Schmelzen gebracht wird und die Pillen in demselben gerollt werden, bis sie gänzlich überzogen sind; bei gewöhnlicher Temperatur erstarrt der Ueberzug. Es besitzt der Salolüberzug bei Temperaturen unter 40° C. eine absolute Dichtigkeit für die eingeschlossenen Stoffe, sowie eine gewisse Festigkeit gegen mechanische Insulte. *G. Oeder* nimmt an, dass die Pillen mit Salolüberzug ungefähr zwei Stunden

im Magen liegen und nach weiteren zwei Stunden im Darme gelöst werden; diese Zeiträume dürften jedoch in den einzelnen Fällen bedeutend variiren. Das Gewicht des Salolüberzuges beträgt für die einzelne Pille 0·03 Grm., ist also zu gering, um irgend welche Störungen hervorzurufen. Dem Patienten ist einzuschärfen, dass die Pillen nicht zerbissen werden, überhaupt nicht beschädigt sein dürfen, dass sie kühl aufbewahrt und nicht mit warmen Speisen und Getränken, sondern am besten eine Stunde nach der Mahlzeit genommen werden sollen.

Darreichung. Innerlich: In Einzeldosen von 1·0 bis 2·0 Grm. und in Tagesdosen von 5·0—8·0 Grm. In Pulverform mit Ol. Menthae pip. als Geruchscorrigens. Beim Einnehmen ist das Pulver auf die Zunge zu bringen und mit einem Schluck Wasser hinunterzuspülen. Auch in comprimirten Tabletten, welchen zweckmässig Stärke zugesetzt wird; rein aus Salol bereitete comprimirte Tabletten könnten nämlich möglicherweise unverändert den Darmcanal passiren, während bei Zusatz von Amylum das Aufquellen der Stärkekörner, sobald sie sich befeuchten, ein baldiges Zerfallen der Tabletten zu Pulver bewirkt *(Sahli)*. Als Klysma mit Eiemulsion.

Aeusserlich in 1—10procentiger öliger Lösung oder in Salbenform, als Streupulver mit Talcum venetum.

Nach *Sahli* soll man dem Streupulver nicht zu viel Salol zusetzen, weil sonst das Pulver rasch klumpig wird. Schwache Streupulver wirken bei Decubitus oft günstiger als starke, welche die Gewebszellen manchmal zu schädigen scheinen.

1. Saloli puriss.
Sacch. lactis aa. 2·0
M. f. pulv. Dent. tales doses Nr. XII.
S. 3—4mal täglich 1 Pulver zu nehmen.

2. Saloli puriss. 1·0—2·0
Ol. menth. pip. q. s. ad odorem.
M. D. tal. doses ad chartam ceratam Nr. X. *Sahli.*

3. Saloli puriss. 0·5
Amyli 0·1
M. f. pulv.
D. tal. dos. Nr. X.
Comprimantur.
S. Tabletten.

4. Saloli puriss. 10·0
Gummi arab. 5·0
Aq. dest. 200·0
M. f. Emulsio.
D. S. Aeusserlich.
Bei Tripper zur Injection.

5. Saloli 0·5—5·0
Ol. olivarum s.
Adip. suilli s.
Lanolin. 50·0
M. D. S. Aeusserlich.
Salol-Oel oder -Salbe. *Sahli.*

6. Saloli 0·5—5·0
Amyli 50·0
M. f. pulv. subtiliss.
D. S. Aeusserlich.
Streupulver.

7. Saloli puriss. 6·0
Spiritus 100·0
D. S. Aeusserlich.
Ein Theelöffel voll auf ein Glas warmen Wassers hinzuzusetzen. Mund- und Gurgelwasser bei Stomatitis, Angina.
O. Seifert.

8. Saloli puriss. 0·5—5·0
Spirit. vini 100·0
Tint. coccionellae 3·0—5·0
Ol. rosar. Gutt. I.
Ol. menth. piper. Gutt. II.
M. D. S. Mund-, auch Gurgelwasser.
Ein Theelöffel voll einem Glase Wasser zuzusetzen und mit der Mischung den Mund ausspülen. *Georgi.*

Literatur: *Hermann Sahli* (Bern), Ueber die therapeutische Anwendung des Salols. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1886, Heft 12 u. 13. — *Kleefeld* (Görlitz), Ueber die Heilwirkung des Salols. Berliner klin. Wochenschr. 1887, 4. — *Bielschowsky*, Beitrag zur Behandlung des acuten Gelenksrheumatismus mit Salol. Therap. Monatsh. 1887, 2. — *Rosenberg-Siegfried*, Salol als Antirheumaticum. Ebenda. — *L. Feilchenfeld*, Erfahruugen über Salol. Ebenda. — *Herrlich*, Ueber Salolbehandlung des acuten Gelenksrheumatismus und acut fieberhafter Krankheiten. Ebenda. — *Eduard Georgi*, Erfahrungen über das Salol. Berliner klin. Wochenschr. 1887, 9—11. — *Hermann Sahli*, Die Verordnungsweise des Salols. Therap. Monatsh. — *Otto Seifert*, Ueber Salol. Centralbl. f. klin. Med. 1887, 14. — *H. Sahli*, Ueber die Spaltung des Salols mit Rücksicht auf dessen therapeutische Verwerthung. Therap. Monatsh. September 1887. — Prof. *Demme*, Zur Anwendung des Salols im Kindesalter. 24. Bericht über die Thätigkeit des *Jenner*'schen Kinderspitales in Bern. — *Aufrecht*, Deutsche med. Wochenschr. 1888, Nr. 2. — *M. Thorner*, Salol bei Rachen-, Ohren- und Augenkrankheiten. The Cincinnati Lancet Klinik. December 1887. — *B. Arnold* in Stuttgart, Salol bei Blasenkatarrh. Therap. Monatsh. 1888, pag. 329 u. 1892, pag. 217. — *H. Sahli*, Erwiderung an Herrn *Kobert*, betreffend Salol und Betol. Therap. Monatsh. 1888, pag. 358. — *Saalfeld*, Salol bei Hautkrankheiten. Verhandlungen der dermatologischen Gesellschaft zu Berlin. 1890. — 1. *Hesselbach*, Untersuchungen über das Salol und seine Einwirkung auf die Niere. 2. *Sahli*, Erwiderung auf obige Mittheilung. Fortschr. d. Med. 1890, Nr. 12, 13 u. 17. — *Fr. Chlapowski*, Ein Fall von Exitus letalis nach einer kleinen Gabe Salol. Nowing Lek. 1890 u. Oesterr.-ungar. Centralbl. 1891, Nr. 1. — *Heinrich Stein*, Ueber die Verwendbarkeit des Salols zur Prüfung der Magenthätigkeit. Wiener med. Wochenschr. 1891, Nr. 43. — *M. Wolkowitsch* in Warschau, Ueber den therapeutischen Werth des Salols bei der Choleradiarrhoe. Therap. Monatsh. September 1893. — *Girode*, A propos du Salol dans le choléra. Les nouv. remèdes. 1893, pag. 270. — *G. Oeder*, Salolüberzug für Dünndarmpillen. Berliner klin. Wochenschr. 1894, Nr. 15.

Chlorsalol, $C_6H_4.OH.CO.OC_6H_4Cl$, Salicylsäurechlorphenylester, salicylsaures Chlorphenol.

Die dem Salol entsprechenden Ester der Chlorphenole, die Chlorsalole, wurden von *G. Karpow* näher untersucht und dabei als energischere Desinfectionsmittel als das Salol selbst erkannt. Näher untersucht sind namentlich das Ortho- und Parachlorsalol.

Zur Darstellung lässt man auf ein Gemisch von Ortho-, beziehungsweise Parachlorphenol und Salicylsäure bei einer Temperatur von etwa 140° C. Phosphorpentachlorid einwirken, wäscht nach beendigter Salzsäureentwicklung das Reactionsproduct mit Wasser- und Sodalösung und krystallisirt aus Alkohol um.

Salicylsäure-o-Chlorphenylester bildet farblose, bei 55° C. schmelzende Krystalle, löslich in Alkohol, unlöslich in Wasser.

Salicylsäure-p-Chlorphenylester stellt bei 72° C. schmelzende Krystalle dar, ebenfalls löslich in Alkohol, unlöslich in Wasser.

Im Organismus des Hundes und des Menschen werden beide Verbindungen in ihre Componenten zerlegt, die Phenole werden als Aetherschwefelsäuren, die Salicylsäure wird unverändert ausgeschieden.

Die Chlorsalole sollten wegen ihrer energischen antiseptischen Wirkung im Sinne des Salols klinisch geprüft werden.

Kresalol, $C_6H_4(OH)COO.C_6H_4.CH_3$, Salicylsaurer Kresyläther.

In gleicher Weise, wie die Salicylsäure mit dem Phenol den Salicylsäurephenyläther bildet, welcher den technischen Namen „Salol" trägt, bilden auch die drei isomeren Kresole (s. pag. 159) mit der Salicylsäure entsprechende salicylsaure Kresyläther, welche als „Kresalole" bezeichnet werden. Nachdem die Kresole wirksamer und doch weniger giftig wie das Phenol sind, dürfte man annehmen, dass die entsprechenden Salicylsäureäther, also die Kresalole, als Darmdesinficientien angewendet, sich in bestimmten Fällen wirksamer als das Salol erweisen dürften.

Von den drei isomeren Verbindungen ist 1. das Orthokresalol wegen seines niedrigen Schmelzpunktes (35° C.), in dessen Folge es sich sehr leicht zusammenballt, zur therapeutischen Anwendung nicht geeignet.

2. Metakresalol, salicylsaures Metakresol, wird durch Condensation von Salicylsäure mit Metakresol mittelst Phosphoroxychlorid erhalten. Es bildet farblose Krystalle, unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol und in Aether, geruchlos, fast geschmack-

los, vom Schmelzpunkte 73—74° C., zerfällt gleich dem Salol erst im Darmcanal in seine Componenten und wird wie dieses zur Anwendung als Darmantisepticum und gegen acuten Gelenksrheumatismus empfohlen.

Dosirung. Innerlich: 0·25—0·5 Grm. pro dosi in Oblaten, 2—4 Grm. pro die. Aeusserlich: Zur Wundbehandlung wie Jodoform.

3. Parakresalol, salicylsaures Parakresol, wird durch Condensation von Salicylsäure mit Parakresol erhalten. Farblose Krystalle, unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol und in Aether, geruch- und fast geschmacklos, vom Schmelzpunkt 39—40° C. Es zerfällt im Darme zu Salicylsäure und p-Kresol. Nach Einnahme von p-Kresalol findet sich das p-Kresol im Urin zum Theil als ätherschwefelsaures Salz, zum Theil als p-Oxybenzoësäure wieder. Wirkung und Anwendung wie bei Metakresalol. Der praktische Arzt wird weitere Berichte über die Wirkung dieser Verbindungen abwarten.

Die chemische Industrie hat, um den etwaigen Erfolg des Salols möglichst intensiv auszubeuten, eine ganze Reihe von Salolderivaten dargestellt, an denen bis jetzt am meisten der confuse Vulgärname auffällt, der nie oder nur äusserst selten errathen lässt, aus welchen Componenten sie bestehen. Es genügt, diese Verbindungen, welche therapeutisch kaum noch versucht sind, nur nominell unter gleichzeitiger Angabe ihrer Zusammensetzung anzuführen.

1. Kampfersalol, $C_{10}H_{16}O . C_{13}H_{10}O_3$. Ein moleculares Gemisch von Kampfer und Salol; gelbliche, ölige Flüssigkeit.

2. Dijodsalol, $C_6H_2J_2(OH)CO_2C_6H_5$, Dijodsalicylsäurephenylester, krystallinisches Pulver vom Schmelzpunkt 133° C.

3. Nitrosalol, $C_6H_4(OH)CO_2 . C_6H_4NO_2$, Salicylsäure-p-Nitrophenylester. Krystallinisches Pulver vom Schmelzpunkt 148° C.

4. Methylsalol, $C_6H_3(OH)(CH_3)CO_3 . C_6H_5$, ist Parakresotinsäurephenylester.

Salicylamid, $C_6H_4\langle{}^{OH}_{CONH_2}$, Salicylsäureamid.

Salicylamid wurde von *W. B. Nesbitt* zur Anwendung in gleicher Weise wie Natriumsalicylat, insbesondere wegen seiner analgetischen Nebenwirkung, empfohlen.

Man stellt das Salicylsäureamid durch Einwirkung von Ammoniak auf Salicylsäuremethylester dar. *Nesbitt* bevorzugt jedoch die Darstellung durch Einwirkung des Ammoniaks auf den natürlich vorkommenden Salicylsäuremethylester, auf Wintergreen-Oil (Oel von Gaultheria procumbens). Ein in letzterer Weise erhaltenes Präparat ist sicherlich ganz frei von irgend welchen toxischen Verunreinigungen der synthetisch dargestellten Salicylsäure.

Farbloses oder gelblich-weisses, leichtes Krystallpulver, geschmacklos, in Wasser etwas leichter löslich als Salicylsäure, löslich in Alkohol und in Aether, vom Schmelzpunkt 138° C.

Nach *Nesbitt* ist die therapeutische Wirkung des Salicylamids ganz gleich der Salicylsäure. Es bedarf jedoch zur Lösung nur halb so viel Wasser wie diese, ist ferner geschmacklos und wirkt schon in geringerer Gabe intensiv analgetisch. Es wird im Harne zu einem kleinen Theile unverändert, zum grössten Theile als Salicylursäure ausgeschieden. Das Mittel zeigte sich bei verschiedenen Neuralgien und bei Angina follicularis von guter Wirkung.

Dosirung. Innerlich: Stündlich 0·15 Grm. oder 0·25 Grm. alle 3 Stunden. Die Maximaldose von 1·0 Grm. pro die wurde nie überschritten.

Literatur: *W. B. Nesbitt,* Therap. Gaz. October 1891; Semaine méd. 1891, 54; Therap. Monatsh. 1892, pag. 86.

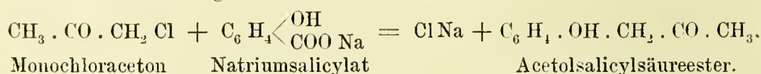
Salacetol, $C_6H_4 . OH . COO . CH_2 . CO . CH_3$,

Acetolsalicylsäureester, Salacetolum.

Dem Salol, dessen therapeutische Eigenthümlichkeit bekanntlich darauf beruht, dass es erst im Darme in seine beiden Componenten, Salicylsäure und Phenol, zerlegt wird, macht man den Vorwurf, dass es durch das Phenol gelegentlich giftig wirken kann. Um die Wirkung der Salicylsäure ohne letztere giftige Componente durch ein ebenfalls nur im Darm spaltbares Mittel zu erzielen, wurde das Salacetol empfohlen, in welchem die Salicylsäure mit dem ganz ungiftigen Acetol, dem Alkohol des Acetons, ätherartig gebunden ist.

Das Acetol, $CH_3 . CO . CH_2 . OH$, der Alkohol des Acetons ($CH_3 . CO . CH_3$), ist eine süsslich schmeckende, bei etwa 147° C. siedende Flüssigkeit.

Zur Darstellung des Salicylsäureesters, des Acetols, erhitzt man Monochloraceton mit Natriumsalicylat, wobei das Acetol unter Abspaltung von Chlornatrium nach folgender Reaction entsteht:



$$CH_3 . CO . CH_2 Cl + C_6H_4\langle{}^{OH}_{COO\,Na} = Cl Na + C_6H_4 . OH . CH_2 . CO . CH_3.$$

Monochloraceton Natriumsalicylat Acetolsalicylsäureester.

Das Salacetol krystallisirt aus Alkohol oder aus Ligroin in Nadeln oder Schuppen, die schwer in kaltem, etwas leichter in heissem Wasser und Alkohol löslich sind, sich sehr leicht in heissem Alkohol, Aether, Schwefelkohlenstoff und Ligroin lösen, bei 71° C. schmelzen und einen etwas bitteren Geschmack haben. Bei 15° C. löst sich 1 Th. Salacetol in 2200 Th. Wasser oder in 15 Th. Alkohol (90procent.), in 25 Th. Ricinusöl oder in 30 Th. Mandelöl oder Olivenöl. Mit Wasser geschüttelt, gibt es ein Filtrat, welchem durch Eisenchlorid die charakteristische Violettfärbung der Salicylsäure

ertheilt wird. Beim Schütteln mit verdünnter (0·6procent.) Natronlauge wird es unter gleichzeitiger Spaltung gelöst; nach Zusatz von Salzsäure bis zur sauren Reaction fällt Salicylsäure aus.

Nach den Untersuchungen von *Bourget* und *L. Barbey* erleidet das Salacetol, wenn es den Magen passirt, nur sehr wenige Veränderungen. Nach Ankunft in dem Dünndarme spaltet es sich, sobald die Darmflüssigkeit hinreichend alkalisch ist. Schon eine Viertelstunde nach Einführung von 1 Grm. Salacetol sind Spuren von Salicylsäure im Harne nachzuweisen. Gibt man Salacetol in Ricinusöl gelöst, so wird die Elimination im Urin gesteigert. Es ist sehr wahrscheinlich, dass unter dem ein wenig irritirenden Einflusse des Oleum Ricini die verschiedenen Verdauungssäfte (Pankreas, Galle u. s. w.) in grösserer Fülle secernirt werden und dass so die Zerlegung des Salacetols mit grösserer Energie erfolgt. Die Resorption wird auch durch die vermehrten peristaltischen Bewegungen begünstigt. Auch bei der Magendilatation hängt die Schnelligkeit der Resorption des Salacetols von der Alkalinität des Darmsaftes ab. Die Resorption wird hauptsächlich dann verzögert werden, wenn grosse Mengen sehr sauren Magensaftes sich gleichzeitig mit dem Salacetol in den Dünndarm ergiessen. Im Allgemeinen werden 2 Grm. des Mittels binnen 36 Stunden vollständig resorbirt und ausgeschieden.

Bezüglich der Resorption des Mittels durch die Haut ergab sich, dass diese von dem Vehikel abhängt, mit welchem das Salacetol eingerieben wird. Aus einer Salbe von Salacetol und Vaselin gelangt ersteres nicht zur Resorption durch die Haut, jedoch wenn an Stelle der Vaseline Axungia genommen wird, so enthält der Urin 3—4 Stunden nach der Einreibung Salicylsäure. Setzt man letzterer Salbe 10 Procent Olei terebinthinae unter Erwärmen zu, so wird hierdurch die Resorption des Mittels begünstigt. Das Gleiche erzielt man durch Auflösen des Salacetols in Chloroform und Incorporirung dieser Lösung in Axungia, der ein wenig Lanolin beigegeben ist.

Bourget, der die Behandlung des acuten Gelenksrheumatismus mit einer aus Salicylsäure und Terpentin bestehenden Salbe warm empfohlen hat, hebt hervor, dass das Salacetol

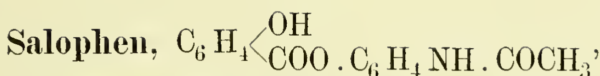
unter gleichen Bedingungen durch die Haut viel weniger energisch aufgenommen wird.

Die Anwendung des Salacetols wird hauptsächlich zur Behandlung von Darminfectionen empfohlen. Bei choleraartigen Diarrhoen verabreichten *Bourget* und *Barbey* Erwachsenen in den ersten Tagen 2—3 Grm. in 20—30 Grm. Ricinusöl. Beim Fortbestehen der Diarrhoe am folgenden Tage wurde die Dosis wiederholt, an den nächsten Tagen wurden dann 2 oder 3 Grm. Salacetol allein verabreicht. Die Desinfection des Darmes zeigt sich schon am dritten Tage durch die Abnahme der Aetherschwefelsäuren im Harne. Beim acuten Rheumatismus bewirken 2 Grm. Acetol 2 oder 3 Stunden nach der Verabreichung eine Erniedrigung der Temperatur bei gleichzeitiger Abnahme der Schmerzen; durch 2—3malige Wiederholung von 2 Grm. kann die Temperaturerniedrigung erhalten bleiben. Die Kranken traten zumeist im 4. oder 5. Tag in's Reconvalescentenstadium. *Bourget* und *Barbey* behandeln den acuten Gelenksrheumatismus dermalen nach einer gemischten Behandlungsweise. Sie reiben nämlich auf die erkrankten Gelenke Salicylsäure in einer Salbe von folgender Zusammensetzung ein: Acidi salicyl., Olei terebinth., Lanolin 10·0, Axung. porc. 100·0 und geben ausserdem Morgens und Abends 1 Grm. Salacetol. Chronischer und Muskel-Rheumatismus sollen ebenfalls günstig beeinflusst werden. Bei Gallensteinerkrankungen sollen 2 Grm. in Mandelöl oder (besonders im Winter) in Leberthran, auch in Ricinusöl gelöst und 3—4 Wochen täglich gegeben, günstig gewirkt haben.

Intoxicationserscheinungen sind bis jetzt selbst bei grossen Dosen Salacetol nicht beobachtet.

Anwendung. Innerlich: Erwachsenen bei infectiösem Darmkatarrh täglich 2—3 Grm. Salacetol in der oben geschilderten Weise; kleinen Kindern täglich so viele Decigramm, als sie Jahre zählen. Bei acutem Gelenksrheumatismus Erwachsenen 2 Grm. pro dosi, 4—8 Grm. pro die. Bei Gallensteinerkrankung s. oben.

Literatur: Prof. *Bourget* in Lausanne und Assistenzarzt *L. Barbey*, Salacetol. Therap. Monatsh. 1890, pag. 604.

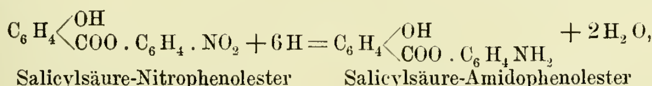


Salophen, $C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\\COO\,.\,C_6H_4NH\,.\,COCH_3\end{matrix}\right.$,

Acetylparamidophenolsalicylsäureester.

Das Salophen, im Jahre 1891 von den Farbenfabriken vorm. *Fried. Bayer & Comp.* in den Handel gebracht, stellt eine dem „Salol" analoge Verbindung dar. Während im Salol die Salicylsäure mit dem nicht ungiftigen Phenol ätherartig verbunden ist, enthält das Salophen als Componente neben der Salicylsäure das weit weniger toxische Acetylparamidophenol. Da letzteres sich vom Phenacetin nur dadurch unterscheidet, dass in diesem ein H-Atom des Hydroxyls durch C_2H_5 substituirt ist, so erscheint die therapeutische Verwerthung desselben theoretisch immerhin begründet.

Man stellt das Salophen dar, indem man zunächst unter Anwendung von Phosphoroxychlorid Salicylsäure mit Paranitrophenol zu Salicylsäure-Nitrophenolester verbindet. Durch Reduction wird die Nitroverbindung in die entsprechende Amidoverbindung — Salicylsäure-Amidophenolester — verwandelt



$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\\COO\,.\,C_6H_4\,.\,NO_2\end{matrix}\right. + 6H = C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\\COO\,.\,C_6H_4NH_2\end{matrix}\right. + 2H_2O,$$

Salicylsäure-Nitrophenolester — Salicylsäure-Amidophenolester

welch letztere durch Substitution von 1 Atom Wasserstoff der NH_2-Gruppe durch die Acetylgruppe in Acetylparamidophenol-Salicylsäure — d. i. Salophen — übergeführt wird.

Das durch Umkrystallisiren aus Benzol oder Alkohol gereinigte Salophen bildet kleine, krystallinische Blättchen, fast unlöslich in Wasser, etwas löslich in heissem Wasser. Alkohol und Aether lösen in der Wärme etwas grössere Mengen. Es schmilzt bei 187—188° C. Die alkoholische Lösung wird durch Eisenchlorid violett gefärbt. Aetzalkalien zerlegen das Salophen schon in der

Kälte. Kocht man eine solche alkalische Lösung, so wird diese von der Oberfläche aus blau, bei erneuertem Kochen schwindet die Färbung, tritt aber bei Luftzutritt wieder auf. Uebersättigt man die alkalische Lösung mit Salzsäure, so lässt sich durch Aether Salicylsäure ausschütteln, die durch Aether von Salicylsäure befreite Lösung gibt die Indophenolreaction (s. pag. 225). Die Anwesenheit der Acetylgruppe erkennt man daran, dass Salophen, mit concentrirter Schwefelsäure und Alkohol erwärmt, den Geruch nach Essigäther wahrnehmen lässt.

Prüfung auf Reinheit. Das Salophen muss farblos sein, den oben angegebenen Schmelzpunkt zeigen; erhitzt muss es ohne Rückstand verbrennen; die Lösung in concentrirter Schwefelsäure sei farblos. Werden 0·2 Grm. Salophen mit 20 Ccm. Wasser geschüttelt und filtrirt, dann darf im Filtrat weder durch Silbernitrat, noch durch Baryumnitrat eine Trübung entstehen.

Das Salophen wie das Salol wird durch den sauren Magensaft nicht, jedoch durch den alkalischen Darmsaft in Salicylsäure und in Acetylparamidophenol zerlegt. Nach *Siebel* wird das Salophen durch Pankreasenzym, sowie durch Organsubstanzen (Leber, Lunge, Darmschleimhaut, Niere) schnell und rasch zerlegt. Die Fähigkeit der Organe ist am stärksten bei Pankreas und Darmschleimhaut. Dass das Salophen vom sauren Magensaft des lebenden Thieres nicht zerlegt wird, wird durch einen Versuch gezeigt, wie ihn *Ewald* und *Sievers* vom Salol beschreiben. Nach Einnahme von 2 Grm. Salophen fand *Siebel* die Ausscheidung bei sich nach 50 Stunden beendigt. Er fand, dass geringere Mengen Salophen im Organismus vollständiger ausgenützt werden wie grössere. Mehr als 5 Grm. dürften schlecht ausgenützt werden. Das nicht zur Spaltung gelangende Salophen wird mit den Fäces ausgeschieden. Schliesslich zeigte noch *Siebel* durch Versuche an Kaninchen und an Hunden die relative Ungiftigkeit des Paramidophenols, so dass dem Salophen dem Salol gegenüber wegen seiner geringen Giftigkeit ein Vorzug entschieden eingeräumt werden muss.

Die ersten therapeutischen Versuche mit Salophen von *P. Guttmann* ergaben, dass dem Mittel eine nur geringe antipyretische Wirkung, jedoch eine stärkere antirheumatische zukommt. Er weist darauf hin, dass die Stärke der antirheumatischen und der antifebrilen Wirkung bei den verschiedenen gegen Gelenksrheumatismus angewendeten Mitteln nicht in einem bestimmten Verhältniss zu einander stehen; so ist z. B. die antifebrile Wirkung der Salicylsäure viel geringer als die des Antifebrins, ihre antirheumatische Wirkung aber viel stärker. Bei chronischem Gelenksrheumatismus zeigte sich die Wirkung des Salophens unsicher, hingegen

wurden bei Ischias und bei Neuralgien des Nervus trigeminus die Schmerzen vermindert. Aehnliche Erfahrungen machten *Fröhlich, E. Koch, Flint* und *Osswald.* Nach den Beobachtungen von *Hitschmann* auf der Abtheilung des Prof. *Drasche* bewirkt Salophen beim acuten Gelenksrheumatismus eine allmälige Entfieberung, zugleich Nachlass der Schmerzen und Besserung des Allgemeinbefindens. Als Analgeticum leistete es in Tagesgaben von 4 bis 6 Grm. gegen lancinirende Schmerzen im Verlauf von Myelitis chronica und bei Ischias gute Dienste.

Interessant ist die Beobachtung von *Drasche,* dass nach dem Gebrauche von Salophen häufig reichliche Schweissausscheidung zu Stande kommt und nach Verdunstung desselben eine grosse Menge kleinster, punktförmiger, $^1/_2$—1 Mm. grosser Krystalle auf der Haut zurückbleiben. Die Haut sieht wie mit Diamantstaub bestreut aus. Die Furchen an Gelenken, Hals, Hohlhand etc. sind mit weisser, asbestähnlicher, glänzender Masse ausgefüllt. Unter dem Mikroskope haben die Kryställchen eine dem Salophen gleiche Form; doch konnte die Identität derselben auf chemischem Wege wegen zu geringer Menge des Materiales noch nicht festgestellt werden.

Von keinem der Autoren, die über Salophen berichten, wird das Auftreten unangenehmer Nebenwirkungen bemerkt.

Bei Migräne, Cephalalgie fand es *Caminer* wirksam. *Osswald* empfiehlt es bei diesen Leiden, wenn sie im Gefolge von Chlorose und Anämien auftreten. In der Kinderpraxis versuchte es *Harl* bei Gelenksrheumatismus mit befriedigendem Erfolge.

Bei Beurtheilung der Wirkung des Salophens im Vergleiche mit der der Salicylsäure wird man im Auge behalten, dass das Salophen 50·9 Procent Salicylsäure im Darm abspaltet und daher die Wirkung desselben eine entsprechend geringere als die des Natrium salicylicum ist. Vor diesem hat es den Vorzug der Geruch- und Geschmacklosigkeit, dass es nicht hygroskopisch ist und selbst in Gaben bis zu 8 Grm. pro die keine üblen Nebenwirkungen entfaltet. Man wird es bei leichteren Formen von acutem Gelenksrheumatismus auch

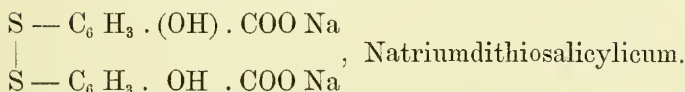
bei Leuten, die wegen empfindlichem Magen das Natrium salicylicum nicht vertragen, anwenden.

Dosirung. Bei acutem Gelenksrheumatismus 1 Grm. pro dosi, 3—5 Grm. pro die in zweistündlichen Intervallen. Aeusserlich als Streupulver und bei Cystitiden war das Mittel von keinem Erfolge.

Rp. Salophen. 5·0
Div. in part. aequal. Nr. V.
S. Zweistündlich ein Pulver bis zur Wirkung zu nehmen.

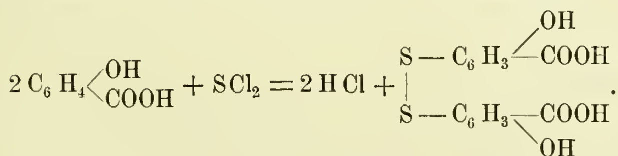
Literatur: *W. Siebel*, Pharmakologische Untersuchungen über Salophen, ein neues Salicylsäurederivat. Therap. Monatsh. 1892, pag. 31. — *Paul Guttmann*, Ueber Salophen. Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 52. — *Fröhlich*, Ueber Salophen und dessen therapeutische Verwendung. Wiener med. Wochenschrift. 1892, 25/28. — *E. Koch*, Ueber Salophen, ein neues Antisepticum und Antineuralgicum. Inaug.-Dissert. Freiburg 1892. — *Flint*, Salophen in acute Rheumatisma. New York med. Journ. Juli 1892. — *K. Osswald*, Ueber die therapeutische Verwendbarkeit des Salophens. Aus der Klinik des Prof. *Riegel*. Deutsche med. Wochenschr. 1893. — *Caminer*, Beobachtungen über Salophen. Therap. Monatsh. 1892, pag. 519. — *Hitschmann*, Wiener klin. Wochenschr. 1892, Nr. 49. — Prof. *Drasche*, Ueber krystallinische Ausscheidung auf der Haut beim Gebrauche des Salophen. Wiener med. Wochenschr. 1892, Nr. 29. — *Hare*, Ther. Gaz. Jänner 1893. — *Holzschneider*, Salophen, ein Heilmittel bei acutem Gelenksrheumatismus. Allg. med. Ztg. 1894, 38.

Dithiosalicylsaures Natron II,



$$\begin{array}{l} S - C_6\,H_3\,.\,(OH)\,.\,COO\,Na \\ | \\ S - C_6\,H_3\,.\;\;OH\;\;.\,COO\,Na \end{array}, \text{ Natriumdithiosalicylicum.}$$

Durch Erhitzen von Chlorschwefel mit molekularen Mengen von Salicylsäure auf 120—150° C. durch längere Zeit erhält man nach *Baum* unter Entweichen von Chlorwasserstoff eine gelbe, harzige Masse als Reactionsproduct, welche, in eine Lösung von Natriumcarbonat aufgenommen, Schwefel zurücklässt. Aus der erhaltenen Lösung wird durch Zusatz von Salzsäure die freie Dithiosalicylsäure, welche aus 2 Mol. Salicylsäure, verkettet durch 2 Mol. Schwefel, besteht, als eine zweibasische Säure ausgefällt.



$$2\,C_6\,H_4\langle{}^{OH}_{COOH} + SCl_2 = 2\,HCl + \begin{array}{l} S - C_6\,H_3\langle{}^{OH}_{COOH} \\ | \\ S - C_6\,H_3\langle{}^{COOH}_{OH} \end{array}.$$

Es zeigte sich, dass das so erhaltene Product ein Gemenge zweier Säuren ist, welche sich durch die Natriumsalze trennen lassen. Zu diesem Zwecke wird die Lösung der Natriumsalze mit Kochsalz ausgesalzen, wodurch nur das Salz Nr. I unlöslich abgeschieden wird, während das Salz Nr. II in Lösung bleibt. Die Trennung ist auch dadurch möglich, dass man die völlig trockenen Natriumsalze mit siedendem Alkohol extrahirt, welcher nur das Salz Nr. II in Lösung bringt. Das ausgeschiedene Salz wird durch Krystallisation gereinigt.

O. Liebreich macht darauf aufmerksam, dass zu dieser Formel mit der Annahme, dass die voranstehende Zahl dem OH, die nachfolgende dem COOH zukommt, 9 Isomerien sich ergeben; welche der möglichen Isomerien in den vorliegenden Salzen enthalten sind, ist bis jetzt unbekannt. Man begnügt sich einstweilen damit, ein Präparat zu benützen, welches nach einer bestimmten Methode gleichmässig dargestellt ist.

Natrium dithiosalicylicum I bildet ein gelbliches, amorphes, etwas hygroskopisches Pulver von alkalischer Reaction. Im Wasser löst es sich mit bräunlicher Färbung. Die Lösung wird durch Säuren milchiggetrübt, allmälig ballt sich die ausgeschiedene Säure zu einem bräunlichen Harz zusammen. In der wässerigen Lösung entsteht durch Eisenchlorid violette Färbung.

Dieses Salz wurde nach der Empfehlung von *L. Hofmann* bisher nur in der Veterinärpraxis bei Maul- und Klauenseuche angewendet, und zwar meist in Form von Aufpinselungen. Rp. *Natrii dithiosalicylici I 2·5—5·0, Aq. dest. 97·5—95·0.* D. S. Zum Pinseln. — Als Streupulver rein oder in Mischungen mit Amylum (5—10procentig), in Salbenform mit Vaselin (5 bis 10procentig). Innerlich in Pillenform bei Hunden 0·5—2·0 Grm. pro dosi et die, bei Pferden 10—30 Grm. pro dosi et die.

Natrium dithiosalicylicum II, ein graues, hygroskopisches, in Wasser leicht lösliches Pulver. Die wässerige Lösung ist braunschwarz und reagirt alkalisch. Auch aus dieser Lösung kann die freie Säure durch Mineralsäuren in gleicher Weise wie oben abgeschieden werden. Auch gegen Eisenchloridlösung verhält sie sich wie oben angegeben.

Zur Anwendung beim Menschen wurde Natrium dithiosalicylicum II von *Lindenborn* mit gleichen Indicationen wie Natriumsalicylat empfohlen. Gegenüber diesem soll es als Vorzüge aufweisen: kräftigere Wirkung, keine Nebenerscheinungen von Seite des Magens, keine Nebenwirkungen auf Herz und Gefässe, kein Ohrensausen. Im Harn ist weder die ursprüngliche Verbindung, noch Salicylsäure nachweisbar. Nach *Hueppe* wirkt eine 20procentige Lösung von Natrium dithiosalicylicum nach 45 Minuten tödtend auf Milzbrandsporen, Natriumsalicylat übt bei gleichen Versuchsbedingungen keine nachweisbare Wirkung aus. Ebenso ergaben Versuche mit Cholera- und Typhusbacterien, Staphylococcus aureus, dass die Dithiosalicylate als Desinficientia und Antiseptica dem Natrium salicylicum überlegen sind. *Lindenborn* versuchte das Salz in Fällen von Gelenksrheumatismus, sowie in einem Falle von Gonitis gonorrhoica, complicirt mit Iridochorioiditis. Es wurde in den leichteren Fällen Morgens und Abends zu 0·2, in den schwereren Fällen Morgens 0·2 und Abends 2—3- und 4mal stündlich 0·2 mit nicht deutlichem Erfolge gereicht. Das abendliche Fieber ging auf 2 bis höchstens 4 Dosen zu 0·2 nach 3 Stunden um 1—1·2° zurück. Die Pulszahl entsprach der Höhe der Temperatur, Uebelkeit und Ohrensausen traten nie, starker Schweiss nur bei 0·8 pro die ein.

Literatur: *Baum,* Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. 1889, 5, pag. 175; *H. Lindenborn,* Ueber dithiosalicylsaures Natron. Berliner klin. Wochenschr. 1889, pag. 568. — *O. Liebreich,* Das dithiosalicylsaure Natron II. Therap. Monatsh. 1889, pag. 326.

Dithion. Mit diesem Namen wurde das Gemisch der beiden nicht getrennten dithiosalicylsauren Salze bezeichnet.

Thioform, basisch-dithiolsalicylsaures Wismuthoxyd.

Das von der Firma Speyer und Grund dargestellte Thioform wurde zuerst von *L. Hofmann* als Wundverbandmittel theilweise an Stelle des Jodoforms, dem gegenüber es die Vorzüge der Ungiftigkeit und der besonders austrocknenden Wirkung haben soll, für chirurgische, dermatologische und ophthalmiatrische Zwecke empfohlen.

Zur Darstellung wird Natriumdithiosalicylat I oder II mit der äquivalenten Menge Wismuthnitratlösung versetzt unter Beifügung einer solchen Menge Natronlauge, dass die freie Salpetersäure gebunden wird.

Es stellt ein gelblichgraues, specifisch leichtes, geruch- und geschmackloses Pulver dar, welches in Wasser, Alkohol und Aether unlöslich ist. Wegen der Unlöslichkeit des Mittels lässt sich der antiseptische Werth desselben nicht prüfen; nimmt man aber an, dass es bei Berührung mit dem Wundsecrete allsogleich in Dithion (s. oben) umgewandelt wird, dessen antiseptische Eigenschaften *Hueppe* als sehr energisch bezeichnet, so wird man dem Mittel keineswegs die desinficirende Kraft absprechen können. Immerhin beruht seine antiseptische Wirkung hauptsächlich darauf, dass es die Wunde rasch austrocknet und durch vollständigen Abschluss derselben nach aussen eine Invasion von Keimen verhindert. Die Wirkung desselben lässt sich am meisten mit der des Dermatols vergleichen, wie sich dies namentlich in dessen Wirkung bei selbst ausgedehnten Brandwunden und veralteten Fussgeschwüren zeigt, bei denen Vernarbung und Ueberhäutung auffallend rasch erzielt wird. Reizungen der Haut wurden nie beobachtet *(J. J. Schmidt).*

E. Fromm rühmt das Mittel bei Augenkrankheiten, namentlich bei Conjunctivitis catarrhalis und purulenta; hier wirkte es, Morgens und Abends auf die Bindehaut gepulvert, rasch austrocknend und dadurch heilend. Diese secretbeschränkende Wirkung bewährte sich auch bei Anophthalmus, zur Milderung des durch den Gebrauch eines Glasauges andauernden Reizzustandes der Conjunctiva.

Wenig bewährte es sich — wohl der geringen antiseptischen Wirkung wegen — bei Blennorrhoe, mehr bei der scrophulösen Augenentzündung der Kinder, auch da, wo man der Reizung wegen noch gern mit dem Calomel wartet, vor diesem hat es auch den Vorzug, dass zugleich mit seiner Anwendung eine innerliche Jodtherapie angewandt werden kann. Auch bei Geschwüren der Hornhaut (sogar Ulcus serpens mit Hypopyon) wirkte es gut, sowie

in der chirurgischen Praxis des Augenarztes, bei der Exstirpation von Chalazien, Transplantationen u. s. w.; die Blutung stand bald und die Wunde heilte per primam.

Nachdem *L. Hofmann* beobachtet hatte, dass ein mittelschwerer Hund am 6. Tag einer Versuchsreihe mit steigenden Dosen von Thioform 10 Grm. hiervon ohne jegliche Störung des Befindens ertragen hat, versuchte es *Schmidt* innerlich bei chronischem Dickdarmkatarrh. Der 50jährige Patient nahm es in Pulverform in der Dosis von 0·3 Grm. 3mal täglich 14 Tage lang. Erst in den letzten Tagen verursachte es kurz nach dem Einnehmen Aufstossen. Schon am 2. Tage nach Einnahme des Mittels waren die dünnflüssigen, zahlreichen Stuhlgänge in wenige breiige umgewandelt und die bestehende Tympanitis gemildert.

Dosirung. Innerlich: Als Darmdesinficiens 0·3 pro dosi 4mal täglich. Aeusserlich: Als Streupulver auf Wunden.

Literatur: *L. Hofmann* in Stuttgart, Ueber Thioform. Pharm. Centralbl. 1893, pag. 410. — *Joh. Jul. Schmidt*, Ueber Anwendung des Thioforms. Vortrag im ärztlichen Verein in Frankfurt. Therap. Monatsh. 1894, pag. 416. — *E. Fromm*, Ueber Thioform. Deutsche Med.-Ztg. 1894, pag. 445.

Aristol, $C_{20}H_{24}O_2J_2$, Dithymoldijodid,

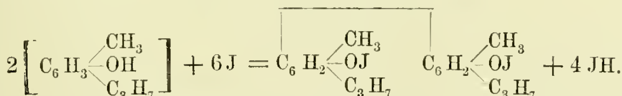
Annidalin, Aristolum.

Diese ursprünglich unter dem Namen Annidalin in den Handel gebrachte Verbindung wurde von *Eichhoff* im Jahre 1890 als Ersatzmittel des Jodoforms, von dem es den Vorzug der Geruchlosigkeit hat, empfohlen. Nach seiner chemischen Constitution stellt das Aristol ein Jodderivat eines Phenols dar und gehört als solches zu einer nunmehr ziemlich reichen Gruppe von Präparaten, in denen als Träger des organisch-gebundenen Jods Phenole verwendet werden.

Im Aristol finden wir als Träger des Jods das Thymol, welches nach seiner chemischen Constitution p-Propyl-m-Kresol, $C_6H_3\begin{cases}CH_3 & (1)\\ OH & (3)\\ C_3H_7 & (4)\end{cases}$ ist.

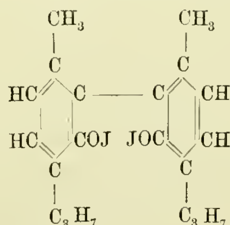
Darstellung. Nach dem durch Patent geschützten Verfahren werden 5 Kgrm. Thymol unter Zusatz von 1·2 Kgrm. Aetznatron in 10 Liter Wasser gelöst und diese klare Flüssigkeit in eine Lösung von 6 Kgrm. Jod in 9 Kgrm. Jodalkali und 10 Liter Wasser bei 15—20° C. unter fortwährendem Umrühren einfliessen lassen. Es entsteht sofort ein dunkelrothbrauner, voluminöser Niederschlag; derselbe wird abfiltrirt, mit Wasser gewaschen und bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet.

Die Reaction verlauft nach folgender Gleichung:



$$2\left[C_6H_3\begin{cases}CH_3\\ OH\\ C_3H_7\end{cases}\right] + 6J = C_6H_2\begin{cases}CH_3\\ OJ\\ C_3H_7\end{cases}\quad C_6H_2\begin{cases}CH_3\\ OJ\\ C_3H_7\end{cases} + 4JH.$$

Die Constitutionsformel des Aristols findet ihren Ausdruck in folgendem Schema:



Das Aristol stellt ein feines, hell-chocoladefarbiges Pulver fast ohne Geruch und ohne Geschmack dar. In Wasser und in Glycerin ist es unlöslich, in Alkohol löst es sich schwer, in Aether, Collodium, Chloroform, Oleum olivarum und Paraffinum liquidum ist es leicht löslich. Die Lösungen sollen ohne Erwärmung bereitet werden, um die Zersetzung des Aristols zu vermeiden. In Paraffinlösungen spaltet sich bald Jod ab, in öligen Lösungen erst dann, wenn sie im Licht gestanden haben. Bei Verreibung von Aristol mit Vaseline wird kein Jod frei. Von Natronlauge wird es weder in der Kälte, noch in der Wärme gelöst. Durch concentrirte Schwefelsäure wird es in der Wärme unter Abscheidung von Jod zersetzt.

Prüfung auf Reinheit. 1. Beim Aufstreuen auf feuchtes, rothes Lackmuspapier darf dieses nicht blau gefärbt werden. 2. 0·5 Grm. im Porzellantiegel erhitzt, dürfen keinen wägbaren Rückstand hinterlassen. 3. Werden 0·5 Grm. mit 10 Ccm. Wasser kurze Zeit durchschüttelt, so darf das Filtrat nach Zusatz von Salpetersäure durch Silbernitratlösung nur bis zur Opalescenz getrübt werden *(B. Fischer)*.

Eichhoff, der das Aristol zuerst versuchte, hebt vor Allem die Unschädlichkeit des Mittels und dessen Geruchlosigkeit hervor. Bei Psoriasis wirkt es etwas langsamer als Pyrogallussäure; bei Ulcus cruris, tertiär syphilitischen Ulcerationen und bei Lupus soll es in Bezug auf Ungefährlichkeit, als auch Energie der Wirkung die besten Mittel übertreffen. Wie so häufig, so wurden auch diesmal die in der ersten Mittheilung gerühmten Wirkungen des Mittels durch spätere Beobachter eingeengt. Zumal die Prüfung der antibacteriellen Eigenschaften des Aristols durch *Neisser* und durch *Heller* ergab übereinstimmend, dass diese denen des Jodoforms nicht gleichwerthig, ja sogar schwächer als die des Jodols sind. Auf mit Aristol beschickten Platten zeigten Staphylococcen und Fäulnissbacillen ein üppiges Wachsthum. Nur an Stellen, wo das Aristol in einer sehr dicken Schichte lag, hat das Bacterienwachsthum wohl in Folge des mechanischen Luftabschlusses sistirt. Nach *Schirren* kommt das Aristol bei Psoriasis, wo es den Process immerhin günstig beeinflusst, jedoch sehr langsam wirkt, hauptsächlich insoferne neben Chrysarobin und Pyrogallussäure in Betracht, als es frei von den unangenehmen Nebenwirkungen dieser ist. *Neisser*, auch *Raff* fanden es jedoch nur wenig brauchbar. Gegen syphilitische Geschwüre fand *Schuster* das Mittel bei Nasensyphilis in Form von Einblasungen in die

Nase wegen seiner Geruchlosigkeit, leichten Zerstäubbarkeit und seiner sonstigen Ungefährlichkeit vortheilhaft.

Bei Lupusknötchen und Lupusflächen, welche ohne vorhergehende Behandlung direct mit Aristol behandelt wurden, konnte *Neisser* eine Einwirkung des Aristols nicht constatiren. Hingegen wurden die durch Auskratzen oder durch energische Aetzung gesetzten Ulcerationsflächen von Aristolsalbe *(Aristoli 1·0, Ol. oliv. 3·0, Lanolin. puriss. 7·0* oder *Aristol 1·5—5·0, Vaselini 50·0)* günstig beeinflusst, indem schnellere Granulation und Ueberhäutung folgten. Auch andere Ulcera, luetische Spätformen, Bubonenoperationswunden, auch scharfgeschnittene Cornealgeschwüre bei einer lupösen Frau heilten unter Aristolbehandlung.

Gaudin, Brocq, auch *Pollak* rühmen es bei varicösen Unterschenkelgeschwüren; letzterer hatte auch bei Eczema marginatum guten Erfolg. Das Mittel reizt weniger wie das Jodoform, während dessen granulationsbefördernde Eigenschaft der des Jodoforms nahesteht, auch wirkt es schmerzlos; der Vorzug der Geruchlosigkeit macht Aristol besonders zur Behandlung des Ulcus molle geeignet *(George Meyer, Solery, Buscalla, Finger).* Bei Verbrennungen wird es von *Bufill* und *Richtmann* empfohlen, bei Intertrigo von *Seiffert* als 5procentige Aristolsalbe, bei nässenden Papeln der Genitalien als Streupulver.

In der gynäkologischen Praxis wurde das Aristol von *Swiecicki* bei Endometritis, Erosionen und Hyperplasia cervicis, Parametritis und Eczema vulvae in Form von Bacillen (1 Bacillus enthält 1·0 Aristol), Suppositorien (0·5 bis 1·0 Aristol) oder Salben *(Aristoli, Axung. porci aa. 5·0, Lanolini 40·0)* mit befriedigendem Erfolge verwendet.

Bei Ohrenkrankheiten versuchten es *R. Bufill, Rohrer, Szenes, Schwartze* u. A. Nach *Schwartze* hat es vor dem Jodoform nur den Vorzug der Geruchlosigkeit, nach *Szenes* hat das Mittel bei eiterigen Affectionen des Mittelohres die Eiterung nicht beschränkt, andererseits führt es leicht zu Retentionserscheinungen. In zwei Fällen von acuter Otitis entwickelten sich in Folge der Aristolbehandlung periostitische Symptome.

Nur bei Processen im äusseren Gehörgange war das Aristol als antiseptisches, schwach secretionsvermindernd wirkendes Streupulver brauchbar.

Bei Erkrankungen des Nasenrachenraumes und des Kehlkopfes fanden *Rohrer* und *Hughes* das Mittel wirksam, namentlich empfiehlt es letzterer zur Anregung der Secretionen bei atrophischen Processen der Nasen- und Rachenschleimhaut. Bei acuten und hypersecretorischen Formen von Rhinitis übte Aristol mehrfach einen ungünstigen Einfluss aus.

Für die chirurgische Praxis wird das Aristol von *A. Pollak* zur Behandlung der Wunden nach beendeter Operation, sowie zur Behandlung vernachlässigter Verletzungen empfohlen. Man bedeckt die Wunde mit einer ganz dünnen Schichte Aristol, am besten mit dem Pulverbläser. Zu diesem Zwecke kann das Aristol ohne Schaden mit Milchzucker verdünnt werden. Auf frischen Wunden verursacht es leichtes Brennen, welches kaum 5 Minuten anhält. Um es auf Granulationen haften zu machen, verwendet man am besten Aristolvaselin oder Aristoläther.

In der augenärztlichen Praxis fand *J. Wallace* das Aristol bei interstitieller Keratitis in den späteren Stadien der Erkrankung wirksam. Hyperämie der Conjunctiva und Cornea schwinden bald, namentlich die Trübungen der Cornea klären sich auf.

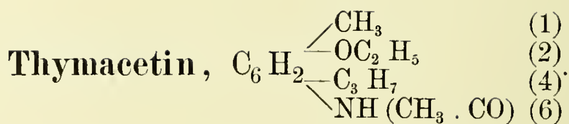
Zur Behandlung der Lungentuberculose empfahl *Nadaud* nach Versuchen auf der Abtheilung *Paolucci's* subcutane Injectionen einer 1procentigen Lösung von Aristol in Mandelöl, und zwar in täglichen Dosen von 0·01 Aristol = 1 Ccm. dieser Lösung. *J. Ochs,* der die Wirkung dieser Injectionen auf der Klinik des Prof. *v. Jaksch* nachprüfte, bestätigt, dass sie nicht toxisch wirken, jedoch war auch eine günstige Einwirkung auf den tuberculösen Process nicht zu bemerken. Die Injectionen sind schmerzhaft und die Schmerzhaftigkeit bleibt mehrere Tage bestehen. *N. Berardinone* überzeugte sich durch Thierversuche, dass das Aristol, in grösserer Dosis injicirt, vertragen wird. Er versuchte daher die subcutane Injection des Aristols in schnell steigender Dosis bis 1·5 Grm. pro die und in steigernder Concentration bis 15 Procent bei Behandlung der Lungentuberculose. Dabei soll die Gesammtdosis über den Tag möglichst auf mehrfache Injectionen vertheilt werden, indem hierdurch

einerseits die auftretenden localen Reizerscheinungen geringer werden und, wie die Urinuntersuchung ergab, auch die Resorption rascher vor sich geht. Er rühmt die gute Wirkung dieser Injectionen bei nicht vorgeschrittenen Fällen; die Temperatur wird herabgesetzt, die Frequenz des Pulses und der Respiration, der Husten, die Auswurfsmenge werden vermindert, das Körpergewicht nimmt zu, die Bacillen nehmen rasch ab. Im Urin war Jod nachweisbar.

Dosirung. Als Streupulver reines Aristol oder mit gleichen Theilen Milchzucker gemischt; auch mit Vaselin (2:18) in 10procentiger ätherischer Lösung; zum Pinseln auch *Collodium 8·0, Oleum Ricini 1·0, Aristoli 1·0*. Auf Brandwunden als 3procentige Lanolinsalbe, Rp. *Aristoli 3·0, Ol. olivar. 20·0, Lanolin. q. s. ad 100·0.* D. S. Aeusserlich. Bei Psoriasis und bei Lupus in Form der 10procentigen Aristolsalbe. In Form von Cacaobutter-Urethralbacillen (0·10:1·0), zu Vaginalkugeln mit Cacaobutter (1:3).

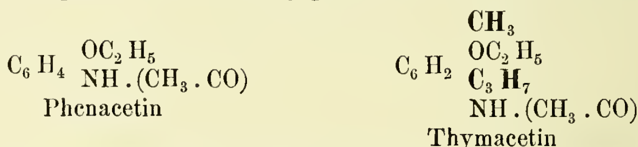
Literatur: *Eichhoff*, Ueber Aristol. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1890, Nr. 2. — *Schirren*, Ueber Aristol. Berliner klin. Wochenschr. 1890, 11. — *Schuster*, Aristol bei der Behandlung der nasopharyngealen Syphilose nebst einigen Bemerkungen über Aristol. Monatsh. f. prakt. Dermat. X, Nr. 6. — *Seifert*, Ueber Aristol. Wiener klin. Wochenschr. 1890, Nr. 18. — *A. Neisser*, Ueber Aristol. Berliner klin. Wochenschr. 1890, Nr. 19. — *v. Swiecicki*, Das Aristol in der Gynäkologie. Separat-Abdruck aus dem Oesterr.-Ungar. Centralbl. f. d. med. Wissensch. — *Heller*, Ueber die bakteriologische Bedeutung des Aristols. Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 18. — *A. Pollak*, Ueber Aristol. Therap. Monatsh. 1890, pag. 340. — *A. Pollak*, Ebenda, pag. 611. — *Brocq*, Schnelle Vernarbung eines ulcerirten Geschwüres im Gesichte durch Aristol. Société méd. des hôp. de Paris. Bull. 1890, Nr. 13; Therap. Monatsh. 1890, pag. 368. — *Solery Buscalla*, Aristol. *R. Bufill*, Aristol. *Guerray Estapé*, Aristol in der Kindertherapie. Rivista de sciencias med. de Barcelona. 1890, Nr. 8 u. Rivista de l'Enferme dad de l'Infancia. Therap. Monatsh. 1890, pag. 462. — *Rohrer*, L'Aristole, un nouveau antiseptique. Arch. internat. de Laryngol. 1890, Nr. 2. — *Szenes*, Ueber den therapeutischen Werth neuer in die ohrenärztliche Praxis eingeführter Heilmittel. Therap. Monatsh. 1890, pag. 542. — *Ludwig*, Bericht über die Thätigkeit der kgl. Universitäts-Ohrenklinik in Halle a. S. *(Schwartze)*. Arch. f. Ohrenhk. XXXI, Heft 1. — *Raff*, Die Behandlung der Psoriasis mit Aristol. Arch. f. Dermat. u. Syph. 33. Jahrg., Heft 3. — *J. Wallace*, Aristol bei interstitieller Keratitis. Therap. Gaz. 15. Februar 1892; Therap. Monatsh. 1892, pag. 320. — Dr. *J. Ochs*, Ueber Aristolbehandlung der Lungentuberculose. Prager med. Wochenschr. 1892, Nr. 36. — *N. Berardinone*, L'aristolo per inizione ipodermiche nella tuberculosi polmonare. Riforma med. 1893, Nr. 260; Centralbl. f. innere Med. 1894, Nr. 19. — *Keller*, Ueber die therapeutischen Eigenschaften des Aristols. Thèse de Paris 1893.

Thymacetin



$$C_6H_2 \begin{cases} CH_3 & (1) \\ OC_2H_5 & (2) \\ C_3H_7 & (4) \\ NH(CH_3 . CO) & (6) \end{cases}$$

Das Thymacetin, das acetylirte Amidooxyäthylthymol, steht zum Thymol in gleicher Beziehung wie Phenacetin zum Phenol. Da das Thymol als ein Phenol aufgefasst wird, in welchem 2 Atome Wasserstoff des Benzolkerns durch die Reste Methyl und Propyl ersetzt sind, so finden wir in dem Thymacetin diese beiden Reste als die eigentliche Differenz gegenüber dem Phenacetin:



$$C_6H_4 \begin{matrix} OC_2H_5 \\ NH.(CH_3 . CO) \end{matrix} \qquad C_6H_2 \begin{matrix} \mathbf{CH_3} \\ OC_2H_5 \\ \mathbf{C_3H_7} \\ NH.(CH_3 . CO) \end{matrix}$$

Phenacetin — Thymacetin

Die Darstellung des Thymacetins ist ganz analog der Darstellung des Phenacetins. Das Thymol wird zunächst nitrirt, das Nitrothymol in Nitrothymolnatrium verwandelt, dieses letztere durch Behandlung mit Aethylchlorid in den Aethyläther übergeführt, der Nitrothymoläthyläther durch Zinn und Salzsäure zu Amidothymoläthyläther reducirt, aus welchem durch Kochen mit Essigsäure das gewünschte Acetylproduct entsteht.

Es bildet ein weisses, krystallinisches, in Wasser nur wenig lösliches Pulver vom Schmelzpunkt 136° C.

Nach den Erfahrungen von *Jolly* an Paralytikern und Deliranten bewirkt das Thymacetin in Gaben von 0·25 bis 1·0 Grm. bei nervösen Kopfschmerzen in einigen Fällen deutliche Linderung; in anderen erzeugte es Congestionen nach dem Kopfe, auch Schläfrigkeit; der herbeigeführte Schlaf war nur in wenigen Fällen ruhig, meist unterbrochen und nicht so tief als durch Chloral. Einige Patienten klagten über Kopfcongestionen und Schmerzen beim Harnlassen.

Marandon de Montyel gelangt jedoch nach Versuchen an Kranken mit Vesanie, Epilepsie und allgemeiner Paralyse zu dem Ergebniss, dass das Thymacetin eine nur geringe sedative Wirkung hat, hingegen hat es die Eigenschaft, den Sphincter urethrovesicalis zur Contraction zu reizen. Er glaubt, dass das Mittel in Fällen von Urinincontinenz centralen oder neuropathischen Ursprunges versucht zu werden verdiente.

Andererseits sah *Marandon de Montyel* vom Thymacetin schon in medicamentösen Gaben so viele unangenehme Nebenwirkungen, dass an eine ausgedehnte therapeutische Anwendung des Mittels wohl nicht zu denken ist.

In einigen Fällen trat innerhalb einer Stunde eine deutliche Erweiterung der Pupille ohne Störung des Sehens ein, welche 30—40 Minuten andauerte. Unmittelbar nach dem Einnehmen trat zuweilen Schwindel und leichter Rausch auf, in vielen Fällen mehrere Stunden dauernder Kopfschmerz. Stets trat eine Temperaturerhöhung zuweilen bis 1° C. ein, eine Vermehrung der Athmungsfrequenz und Steigerung der arteriellen Spannung. In allen Fällen beeinflusste es die Art des Urinirens, indem es das Bedürfniss hierzu beschleunigte oder verzögerte, oder indem es einen Urovesicalkrampf mit augenblicklicher Verhaltung oder Dysurie, oder indem es beim Harnen heftiges Brennen verursachte. Diese Wirkungen traten rasch auf und schwanden rasch. Eine Affection des oberen Theiles des Verdauungstractes zeigte sich in den meisten Fällen durch bitteren Geschmack und mit üblem Nachgeschmack im Munde am Tage des Einnehmens, lebhafte Wärme, selten ein Gefühl von Brennen im Epigastrium, Auftreten von heftigem, anhaltendem Durst, Brechneigung und Appetitlosigkeit. Die Magenstörung kann über die Zeit der Anwendung hinaus andauern.

Dosirung. Innerlich: 0·25—1·0 Grm., *Jolly;* 0·25 bis 1·75 Grm., *Marandon de Montyel.* Nach letzterem werden insbesondere die Schwindelanfälle, die Temperatur, die Verdauung, das Uriniren direct proportional der Höhe der Gabe in der oben geschilderten Weise beeinflusst.

Literatur: Prof. *Jolly,* Ueber Thymacetin. Sitzung der Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenkrankheiten vom 14. December 1891. Berliner klin. Wochenschr. 1892, pag. 343. — *Marandon de Montyel,* De l'action physiologique de la thymacétine. Bull. de Thérap. 1893, 4; *Schmidt's* Jahrbücher. 1894, CCXI, pag. 237.

Gallobromol, $C_6Br_2(OH)_3 . COOH + H_2O$,

Dibromgallussäure.

Diese von *Grimaux* als Dibromgallussäure schon längst dargestellte Verbindung wurde von *Lépine* wegen ihres Bromgehaltes zur Anwendung wie die Bromalkalien bei Nervenkrankheiten mit der Begründung empfohlen, dass sie frei von den depressiven Wirkungen jener ist. Ueberdies wurde sie wegen ihrer antiseptischen Eigenschaften von *Cazeneuve* und *Rollet* gegen acute und chronische Gonorrhoe versucht.

Man erhält das Gallobromol durch Zusammenreiben von wasserfreier Gallussäure mit überschüssigem Brom, wobei es mit einem Molekül Wasser krystallisirt.

Es bildet feine weisse Nadeln oder prismatische Blätter, vom Schmelzpunkt 150° C. nach *Etti*, welche das Krystallwasser erst bei 120° verlieren; löslich in Alkohol, Aether und siedendem Wasser, wenig löslich in kaltem Wasser. Bei 10° C. lösen 100 Ccm. Wasser ungefähr 12 Grm. Gallobromol, also genügend, um das Mittel in wässeriger Lösung verabreichen zu können. Die Lösung mit Eisenchlorid gibt eine schwarzblaue Färbung.

Die Dibromgallussäure vereinigt die Eigenschaften eines Brom in organischer Bindung enthaltenden Körpers mit denen einer mehrfach hydroxylirten aromatischen Carbonsäure; sie wird im Organismus nur schwer zerlegt und passirt daher denselben zum Theil unzersetzt. Das abgespaltene Brom gelangt im Harn als Bromkali zur Ausscheidung. *Lépine* konnte das Brom erst 24 Stunden nach Einnahme des Mittels im Harne nachweisen und andererseits war es noch 8 Tage nach dem Aussetzen der Medication mit Gallobromol im Urin aufzufinden. Nach Verabreichung sehr grosser

Dosen wird der Harn schwarz, nach Dosen von 8—10 Grm. schwach röthlich bis braun; nach geringen Gaben behält er seine normale Färbung, doch wird er auf Zusatz von Ammoniak alsbald dunkelbraun. Die tödtliche Dosis betrug für einen 18 Kgrm. schweren Hund bei innerlicher Darreichung 10 Grm.; das Thier verendete jedoch erst nach 24 Stunden; bei intravenöser Injection der gleichen Gabe erfolgte der Tod schon nach 10 Minuten. Das Blut ist nach tödtlichen Gaben braun gefärbt und zeigt das Methämoglobinspectrum *(Lépine)*.

Auf Grund der eingangs erwähnten Annahme versuchte *Lépine* das Mittel bei veralteter Chorea, bei Epilepsie und anderen nervösen Zuständen anfangs in sehr grossen Dosen von 10—15 Grm. pro die, jedoch ohne auffälligen Erfolg. Wirksamer erwiesen sich kleine Dosen von 2 bis 3 Grm. bei Neurasthenikern, bei denen hierdurch die Aufregungszustände niedergehalten wurden, ohne dass sich die depressive Wirkung, welche so oft nach Gebrauch der Bromalkalien eintritt, sich geäussert hätte. Bei Epilepsie fand es *Lépine* selbst in grossen Dosen weniger wirksam als die Bromalkalien. *Cazeneuve* und *Rollet,* ferner *Quilly* wendeten das Mittel zuerst gegen Blennorrhoe der Harnröhre an und fanden es sedativ und antiseptisch wirkend. Sie injiciren während der Abortivperiode 10procentige Gallobromollösungen in den vorderen Theil der Harnröhre; bei Cystitis und Epididymitis wird die Ausspülung der Blase mit 2- bis 4procentigen Lösungen, und zwar am besten ohne Sonde ausgeführt. Alsbald verringert sich der Ausfluss, die schmerzvollen Erectionen verschwinden. Auch bei chronischer Gonorrhoe bewirkt Gallobromol baldige Verminderung der eiterigen Secretion. Nach dem Aufhören dieser wird neben dem Gallobromol auch noch Zincum sulfuricum und Tannin angewendet. Auch Instillationen in die Urethra posterior waren von Erfolg. *Letzel* fand das Mittel nicht allein bei Gonorrhoe, sondern auch bei Eczema acutum macidum und crustosum recht brauchbar. In den letzteren Fällen kamen abwechslungsweise Umschläge mit 1—2procentigen Gallobromollösungen und Puder- oder Pastenbehandlung in Anwendung.

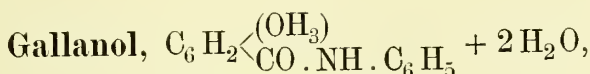
Dosirung. Innerlich: 2—3 Grm. täglich in wässeriger Lösung mit einem säuerlichen Syrup. Aeusserlich: in 1·5-

bis 2·0procentiger Lösung zu Umschlägen, Injectionen und Instillationen.

Rp. Gallobromoli 10·0
Solve in:
Aq. destillat. 120·0
Sirupi ribium 30·0
M. D. S. 2—3 Esslöffel voll täglich.
Sedativum bei Neurasthenie. *Lépine.*

Rp. Gallobromoli 3·0
Solve in:
Aq. destillat. 200·0
M. D. S. Aeusserlich zur Injection 4—5mal täglich; auch zur Ausspülung der Blase; zu Umschlägen bei Eczemen.
Cazeneuve.

Literatur: *Lépine,* Le gallobromol. Les nouv. remèdes. 1893, Nr. 17. — *P. Cazeneuve* et *Ét. Rollet,* Traitement de la Blénnorrhagie par le Gallobromol. Lyon méd. 1893, Nr. 29. — *Guilly,* Traitement de la Blénnorrhagie par les lavages sans sonde au Gallobromol. Lyon 1894. Assoc. typogr. — *G. Letzel,* Aerztl. Rundschau. München 1894, Nr. 13; Therap. Monatsh. 1893, pag. 460.



Gallanol, $C_6 H_2 \langle {}^{(OH_3)}_{CO \,.\, NH \,.\, C_6 H_5} + 2 H_2 O$,

Gallussäureanilid.

Gallanolum.

Das Anilid der Gallussäure, also eine Gallussäure, in welcher das OH der Carboxylgruppe durch den einwerthigen Rest des Anilins ($C_6 H_5 . NH$) ersetzt ist, wurde 1893 von *Cazeneuve* und *E. Rollet* als ungiftiges Ersatzmittel der Chrysophansäure und des Pyrogallols bei Behandlung chronischer Eczeme und der Psoriasis empfohlen.

Das Gallanol bildet sich nach *Cazeneuve* schon beim Kochen von Tannin mit Anilin. Es wird dargestellt, indem man Gallussäure mit einem Ueberschuss von Anilin eine Stunde lang auf 150° erhitzt, die Reactionsmasse wird hierauf zur Entfernung des nicht gebundenen Anilins mit Wasser ausgekocht, welches durch Salzsäure angesäuert ist. Die nach dem Erkalten sich ausscheidenden Krystalle werden durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus wasserhaltigem Alkohol gereinigt, dabei erhält man die nach der obigen Formel zusammengesetzten Krystalle mit 2 Molecülen Krystallwasser, welches sie bei 100° C. verlieren.

Die wasserfreie Verbindung schmilzt gegen 205°, ist leicht löslich in Alkohol, Aether und in heissem Wasser, sehr schwer in kaltem Wasser, unlöslich in Benzin und Chloroform. Die wässerige Lösung färbt sich mit Eisenchlorid blau. In Alkalien löst sich die Verbindung leicht, doch wird sie unter Braun- und Schwarzfärbung bald verändert.

Das Gallanol verhält sich als Derivat einer mehrfach hydroxylirten aromatischen Carbonsäure als reducirendes Agens, jedoch hat es nur schwache antifermentative Eigenschaften. In grossen Dosen vernichtet es die Mikroorganismen; in kleinen Dosen hebt es deren Virulenz auf, nicht aber deren Wachsthum. Einem Hunde konnten 4 Grm., einem Menschen 2 Grm. gegeben werden, ohne dass eine bemerkbare Wirkung sich einstellte. Auf Wunden wirkt es reizend,

von der unverletzten Haut und Conjunctiva wird es jedoch ohne Reaction vertragen. Nach Anwendung desselben in Streupulver oder Salben, auch in Collodium und Traumaticin suspendirt, sahen *Cazeneuve* und *Rollet,* später *Nicolás, Bayet* und *J. Gonon* namentlich bei Psoriasis und chronischem Ekzem sehr gute Erfolge. Auch bei allen echten Mykosen der Haut erscheint das Mittel angezeigt. Da es nicht reizend wirkt und auch die Haut nicht verfärbt, so kann es im Gesichte und auf der behaarten Kopfhaut angewendet werden.

Bei Psoriasis werden die kranken Stellen nach dem Abwaschen mit schwarzer Seife, mit einem Gemisch von Gallanol gepinselt und dann mit einer Traumaticinschicht bedeckt.

Für die chirurgische Praxis ist das Gallanol nicht geeignet, weil es die Wunden reizt. In alkoholischer Lösung wird es zur Desinfection der Hände des Operateurs empfohlen.

Dosirung. Als Pulver, rein oder gemischt mit Talcum 1:2, als Salbe mit Vaselin 1—3—7·0:30. Zum Aufpinseln in weingeistiger Lösung 1:5, auch in Traumaticin suspendirt 1:10.

Rp. Gallanoli 5·0
Traumaticini 50·0
D. S. Aeusserlich aufzupinseln; vor dem Gebrauche umzuschütteln.
Bei Psoriasis.

Rp. Gallanoli 10·0
Talci veneti 20·0
M. f. Pulv. Det. ad scatulam.
S. Streupulver.
Bei nässendem Eczem.

Rp. Gallanoli 1—3—7·0
Vaselini 30·0
M. f. ungt.
D. S. Aeusserlich.
Bei Psoriasis, Eczema acutum et chronicum.

Rp. Gallanoli 10·0
Alcoholis (95°) 80·0
Liq. Ammonii caustici 1·0
M. D. S. Aeusserlich zum Aufpinseln.
Bei Favus, Prurigo und Trichophytica.

Literatur: *P. Cazeneuve* et *Et. Rollet,* Essais cliniques sur le Gallanol dans le Psoriasis et l'eczéma. Lyon Méd. 1893, Nr. 15. — *P. Cazeneuve,* Action microbicide et antifermentescible du Gallanol. Lyon méd. 1893, Nr. 31. — *P. Cazeneuve* et *Et. Rollet,* Conclusions thérapeutiques sur l'emploi du gallanol dans le psoriasis et l'eczéma. Communication à la société nation. de médecin de Lyon. Nouv. remèdes. 24. Juni 1893.

Dermatol, $C_6H_2(OH)_3COO.Bi(OH)_2$, basisch-gallussaures Wismuthoxyd.

Bismuthum gallicum basicum, Wismuthsubgallat, Bismuthum subgallicum.

Diese schon im Jahre 1841 beschriebene Verbindung wurde in neuerer Zeit (1891) von *Heinz* und *Liebrecht* als Trockenantisepticum empfohlen, welches wegen seiner Geruchlosigkeit, Ungiftigkeit und Reizlosigkeit dem Jodoform vorzuziehen wäre.

Es wird dargestellt, indem man 15 Th. krystallisirtes Wismuthnitrat in 30 Th. Eisessig löst, die Lösung mit 200—250 Th. Wasser verdünnt und filtrirt. In das klare Filtrat bringt man unter Umrühren eine warme Lösung von 5 Th. Gallussäure in 200—250 Th. Wasser ein. Es entsteht ein gelber Niederschlag, den man mit lauwarmem Wasser so lange wäscht, bis das Filtrat nicht mehr sauer reagirt, hierauf wird der Niederschlag auf porösen Tellern zunächst bei mittlerer Temperatur, schliesslich bei 70—80° C. getrocknet. *(B. Fischer).*

Das Dermatol ist ein safrangelbes, geruch- und fast geschmackloses, specifisch schweres Pulver, welches blaues Lackmuspapier schwach röthet; unlöslich in Wasser, Weingeist und Aether, ebenso in verdünnten Säuren. Von concentrirter Salzsäure wird es schon in der Kälte unter Bildung von Wismuthchlorid, von verdünnter Schwefelsäure beim Erwärmen unter Bildung von Wismuthsulfat gelöst. Concentrirte Schwefelsäure und Salpetersäure zerlegen die Verbindung in der Kälte nur wenig, rascher beim Erwärmen. Von den Alkalien wirkt Ammoniak in der Kälte nur mässig ein. Natronlauge löst das basisch-gallussaure Wismuth leicht und wegen des phenolartigen Charakters der Verbindung ohne Abscheidung von Wismuthhydroxyd. Die ursprünglich gelbe Lösung wird durch Aufnahme von Sauerstoff aus der Luft sehr bald roth. Mit Schwefelwasserstoff und durch Schwefelammonium wird das Salz unter Abscheidung von Wismuthsulfid zerlegt. Hingegen wird es durch

die Einwirkung des Lichtes und der Luft nicht zersetzt; auch verträgt es die Erhitzung auf 100°, kann also sterilisirt werden. Das Pulver ist nicht hygroskopisch.

Prüfung auf Reinheit. Das Dermatol soll frei von Gallussäure und Salpetersäure sein. 1 Grm. der Substanz darf beim Behandeln mit Weingeist oder Aether an diese keine Gallussäure abgeben; ferner dürfen 0·5 Grm. Dermatol, in 3 Ccm. verdünnter Schwefelsäure gelöst, bei der Probe mit Diphenylamin keine Blaufärbung geben. 0·5 Grm. lösen sich in 5 Ccm. Natronlauge klar auf, während andere Wismuthsalze eine Fällung von Wismuthhydroxyd geben. Das Präparat soll auch frei von Arsen und von Blei sein. 0·5 Grm. des Präparates im Porzellantiegel mit verdünnter Salpetersäure gelöst, vorsichtig getrocknet und bis zum constanten Gewicht geglüht, soll mindestens 0·275 Grm. Wismuthoxyd (= 55 Procent $Bi_2 O_3$) hinterlassen. Der Formel entsprechen 56·66 Procent $Bi_2 O_3$ *(B. Fischer).*

Auf Bacterienculturen wirkt das Dermatol, dick aufgestreut, nur durch Luftabschluss, eine directe antibacterielle Wirkung kommt demselben nicht zu. Die Anwendung in der chirurgischen Praxis, sowie in der Dermatologie verdankt das Mittel hauptsächlich seiner secretionsvermindernden, austrocknenden und adstringirenden Wirkung. Diese entspricht der Wirkung seiner Bestandtheile, des Wismuths und der Gallussäure. Es kann keineswegs als ein Ersatzmittel des Jodoforms betrachtet werden, welches selbst bei jauchenden Wunden kräftige Heilwirkung entfaltet *(Gläser).* Bei frischen phlegmonösen Wunden und frisch gespaltenen Abscessen ist das Dermatol nicht verwendbar. Es eignet sich erst dann bei frischen, gut granulirenden Wunden, wenn das Stadium der Eiterung vorüber ist, oder in Fällen, in denen das Jodoform wegen zu lebhafter Bildung leicht blutender Granulationen ausgesetzt werden muss. In diesen Fällen wird die adstringirende Wirkung des basisch-gallussauren Wismuthoxyds die Heilung gewiss fördern. Die Möglichkeit, die Dermatolgaze im Dampfofen zu sterilisiren, wird von *Sackur* als ein Vorzug gegenüber der Jodoformgaze hervorgehoben. Auch ist wegen der eminent austrocknenden Wirkung des Mittels der Verbrauch an Verbandmaterial ein bedeutend geringerer, der Verbandwechsel kann bedeutend eingeschränkt werden. Bei atonischen trockenen Geschwüren, bei tuberculösen Affectionen ist das Mittel nicht angezeigt. In der dermatologischen Praxis lässt

sich das Dermatol nach *Jessner* vortheilhaft bei stark secernirender Haut, bei Hyperhydrosis, bei Balanitis, Herpes praeputialis, Herpes Zoster wegen seiner trockenlegenden Wirkung verwenden. Ebenso bei nässenden Ekzemen bei Intertrigo *(Stierlin); Rosenthal* fand es bei Ulcus cruris, manchmal auch bei ulcerirten Sklerosen von guter Wirkung. Auch bei Verbrennungen bewährte es sich gleich dem ebenfalls wirksamen, basisch-salpetersauren Wismuthoxyd. *Werther* hebt besonders die günstige Wirkung bei Verbrennungen zweiten Grades hervor. Nach Abtragung der Blasen wird das Dermatol dick aufgepulvert, wonach die Wunden sehr rasch heilen. Bei ausgedehnten Brandwunden kann man zwar Dermatol in reichlicher Menge auftragen, nicht aber Jodoform.

In der Kinderpraxis bewährte es sich nach *Dörnberger* bei nässenden, impetiginösen Ekzemen.

In der gynäkologischen Praxis rühmten *Asch* und *Fritsch* die austrocknende Wirkung des Dermatols bei Dammrissen und Dammplastiken; bei Scheidenkatarrhen ist Dermatolgaze zur Tamponade sehr gut verwendbar.

In der Augenheilkunde verwendete *Werther* das Mittel bei Conjunctivitis phlyctaenulosa scrophulöser Kinder, *Eversbusch* bei Bulbusverletzungen; es hat den Vorzug, sich mit den Bindehautsecreten zu emulgiren. In der rhinologischen Praxis wird das Dermatol zur Nachbehandlung nach galvanokaustischen Operationen von *Aronsohn* und *Bloebaum* empfohlen. In der Otiatrik wurde es von *Davidsohn, Szenes* und *Chaniowski* als austrocknendes Pulver bei Otitis externa, Eczem der Ohrmuschel, bei chronischer Mittelohreiterung mit gutem Erfolge verwendet.

Heinz und *Liebrecht* empfehlen das Dermatol auch für die interne Behandlung an Stelle von Bismuthum subnitricum, bei Magenaffectionen, namentlich aber bei mit profusen Diarrhoen verbundenen katarrhalischen und ulcerativen Processen: 2 Grm. pro die werden gut vertragen. Nach *Bluhm* soll in einem Falle von chronischem Darmkatarrh nach 2—3mal täglicher Gabe von 0·3 Grm. Blutabgang nach den ersten Gaben erfolgt sein. Hingegen wurde in den Fällen

von *Dutto* und *Colasanti* bei Diarrhoen im Typhus und bei Phthisikern, bei Enterocolitis innerliche Gaben von 2 bis 5 Grm. täglich in Pulvern von 0·25—0·5 Grm. allein oder mit Opium gemischt ohne unangenehme Erscheinungen vertragen.

Ueber einen Fall von Dermatolvergiftung hat *Weissmüller* berichtet. Nach Anwendung von 15 Grm. Dermatol, welche in einem Falle von Ulcus cruris bei einer Frau über eine ziemlich grosse Fläche zerstäubt wurden, klagte die Patientin am 3. Tage über Kopfschmerz; Fieber mit einer Temperatur von 39° C., und ein juckender, brennender Ausschlag über den ganzen Körper waren vorhanden, an dem Fusse fünfpfennigstückgrosse, mit Serum gefüllte Blasen. Nach dem Aussetzen des Dermatols war Patientin erst am 8. Tage hergestellt. Da die Gallussäure als solche nach den Untersuchungen von *Heinz* ungiftig ist, so können die Vergiftungserscheinungen nur als Wismuthvergiftung verlaufen. Jedoch waren im beobachteten Falle die Erscheinungen der typischen Wismuthvergiftung (acute Stomatitis, Schwarzfärbung des Zahnfleischrandes, Darmkatarrh und Durchfall, desquamative Neuritis) nicht vorhanden. Auf Anwendung nur reiner Präparate ist sehr zu achten.

Matheus berichtet über heftige Entzündungen, welche das Dermatol bei Behandlung von Unterschenkelgeschwüren in deren Umgebung nach 1—2wöchentlichem Gebrauch hervorbrachte.

Man wird also das Dermatol wohl nicht als ein Ersatzmittel des Jodoforms ansehen dürfen, jedoch immerhin als ein Wundheilmittel und Antidiarrhoicum eigener Art, dem ein Platz im Arzneischatze einzuräumen ist. Nach *Wicke* soll es auf mit Höllenstein geätzte Wundflächen schmerzstillend wirken.

Dosirung. Innerlich: Als Antidiarrhoicum: 0·25 bis 0·5 Grm. pro dosi, 2—6 Grm. pro die, entweder allein oder mit 0·05—0·1 Opium gemischt; auch 1—3 Grm. Dermatol auf 100 Grm. Gummischleim. Aeusserlich: Als Streupulver rein oder gemischt mit Amylum als 10procentiges Dermatol; in Salbenform 20 Procent mit Vaselin flav.; in Collodiumemulsion 15 : 100, als 10—20procentige Gaze; zur Verhütung des Verklebens der Wunde mit dem

Verbandstoff ist Silk zwischen zu legen; als 10procentige Dermatolvaselinsalbe, oder mit Lanolin als 2procentige oder 5procentige Paste.

Rp. Dermatol.	2·0	Rp. Dermatol.	5·0
Zinci oxyd.		Zinci oxyd. alb.	5·0
Amyli	aa. 24·0	Gelatinae	30·0
Vaselin. flav.	50·0	Glycerini	30·0
Modification des *Unna*'schen Zinkleimes.		Aquae	30·0
		M. f. Gelatina.	

Literatur: *R. Heinz* und *A. Liebrecht*, Dermatol, Ersatz für Jodoform. Berliner klin. Wochenschr. 1891, pag. 584. — *O. Rosenthal*, Ueber das Dermatol. Ibidem, pag. 728. — *R. Heinz*, Ueber das Dermatol. Ibidem, pag. 744. — *Sackur*, Dermatol, ein neues Wundheilmittel. Aus dem Allerheiligenspital in Breslau. Ibidem, pag. 791. — *v. Rogner*, Ueber Wundbehandlung mit Dermatol. Wiener med. Presse. 1891, 33. — Dr. *Weissmüller*, Das Dermatol in der Praxis, ein Fall von Vergiftung durch dasselbe. Berliner klin. Wochenschr. 1891, pag. 1200. — *A. Bluhm*, Zur Kenntniss des Dermatols. Bakteriol. u. therap. Monatsh. 1891, pag. 618. — *H. Davidsohn*, Dermatol bei Ohrenkrankheiten. Ibidem, pag. 621. — *Asch*, Centralbl. f. Gynäkologie. 1892, 1. — *E. Dörnberger*, Ueber die Behandlung mit Dermatol. Aus dem Anna-Kinderspitale in Graz. Therap. Monatsh. 1892, pag. 81. — *R. Stierlin*, Ueber Dermatol. Aus der chirurgischen Klinik in Zürich. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1892, Nr. 7. — *Werther* in Breslau, Ueber Dermatol. Deutsche med. Wochenschrift. 1892, Nr. 25. — *H. Isaac*, Das Dermatol in der dermatologischen Praxis. Ibidem. — *Mattheus*, Ueber unangenehme Nebenwirkungen des Dermatols. Therap. Monatsh. 1893, pag. 402. — *G. Wicke*, Dermatol als Analgeticum. Intern. klin. Rundschau. 29. Januar 1893.

Eine Reihe von Verbindungen des Wismuths mit Phenolen und aromatischen Carbonsäuren wurde ebenfalls zur inneren Anwendung als Darmantiseptica und äusserlich als austrocknende Wundmittel, beziehungsweise als Ersatz des Jodoforms empfohlen. Da sie bisher in der Praxis nur sehr wenig versucht wurden, so genügt es, dieselben nur kurz zu erwähnen.

Phenolwismuth, $C_6H_5O.Bi(OH_2)$, Bismuthum phenylicum, eine Lösung von Wismuthnitrat oder Wismuthchlorid, wird mit einer Lösung von Phenol in überschüssigem Alkali (Alkaliphenolat) versetzt, der Niederschlag mit Wasser genügend ausgewaschen.

Grauweisses neutrales Pulver, fast ohne Geruch und Geschmack, unlöslich in Wasser und in Alkohol. Innerlich als Darmantisepticum zu 1 Grm. pro dosi mehrmals täglich; äusserlich als Streupulver auf Wunden.

Basisches Phenolwismuth, $(C_6H_5O)_2BiOH + B_2O_3$, Bismuthum phenylicum basicum. Pulver von violetter Farbe, nahezu unlöslich in Wasser; rothes feuchtes Lackmuspapier wird durch das Präparat allmälig gebläut. Wismuthgehalt 72·6 Procent; Phenolgehalt 22 Procent. Wird durch die Verdauungssäfte des thierischen Organismus in seine Componenten gespalten.

Als Antisepticum des Magens und Darmcanales wird es trotz der Giftigkeit des Phenols in Gaben von 2—3—5 Grm. täglich gut vertragen, was auf der langsamen Abscheidung des Phenols aus der Verbindung beruhen dürfte. Bei Proctitis acuta erfolgte auf Klysmen von Phenolwismuth nach 2 Tagen vollkommene Herstellung.

Rp. Bismuth. phenylici basici 4·0
Decocti Salep 120·0
D. S. Vor dem Gebrauche umzuschütteln.
Für 2 Klystiere, wovon täglich 1 zu verabreichen.

(*Jasenski*, Arch. biolog. Nauck. St. Petersburg 1893. — *E. Merck's* Jahrbücher. Januar 1894.)

Meta-Kresolwismuth, $C_6H_4 \begin{matrix} OH\,(2) \\ CH_3\,(4) \end{matrix} \cdot Bi(OH)_2$, Bismuthum-m-cresolicum, dem Phenolwismuth sehr ähnlich und in gleicher Richtung wie dieses therapeutisch empfohlen.

Tribromphenol-Wismuth, $(C_6H_2Br_3O)_2BiOH + Bi_2O_3$, siehe pag. 157.

Pyrogallol-Wismuth, $[C_6H_3(OH_2)O]_2BiOH$, Bismuthum pyrogallicum, gelbes, geruch- und geschmackloses Pulver, unlöslich in Wasser, löslich in Natronlauge; letztere Lösung ist braun und dunkelt an der Luft stark nach; enthält 48 Procent Wismuthoxyd. Dürfte in der dermatologischen Praxis als milde Anwendungsform des Pyrogallols benützt werden.

Basisches β-Naphtolwismuth, $[(C_{10}H_7O)_3Bi]_2 + Bi_2O_3$, Bismuthum β-naphtholicum basicum, analog wie Phenolwismuth dargestellt, hellbraunes Pulver, das circa 50 Procent Wismuthoxyd enthält, wurde auf Veranlassung von Prof. *Nencki* durch *Schubenko* bei Cholera asiatica in Gaben von 1—2 Grm. täglich versucht. Die Cholera soll in den ersten Stadien hiedurch günstig beeinflusst worden sein. (Wratsch, 1892, Nr. 51.)

Resorcinwismuth, $[(C_6H_4O_2)_3Bi_2]_3 + Bi_2O_3$, Bismuthum resorcinicum, gelblichbraunes Pulver, das im Durchschnitt circa 40 Procent Wismuthoxyd enthält.

Benzoësaures Wismuth, Bismuthum benzoicum. Von *E. Finger* (1890) als Ersatz des Jodoforms, von *Vibart* (1892) als Ersatz des Wismuthsalicylates empfohlen. Nach einer Vorschrift

von *B. Fischer* dargestellt, enthält das Präparat, ein weisses, in Wasser kaum lösliches Pulver, 65—70 Procent Bi_2O_3, es dürfte daher wasserärmer sein, als der Formel $Bi(C_6H_5CO_2)_3 . Bi(OH)_3$ theoretisch = 64·95 Procent Bi_2O_3 entspricht. Es soll in gleichen Gaben wie Wismuthsalicylat gegeben werden (*B. Fischer,* Die neueren Arzneimittel. 6. Aufl. Berlin 1894).

Basisch-salicylsaures Wismuth, $Bi(C_7H_5O_3)_3 . Bi_2O_3$, Bismuthum subsalicylicum. Dieses Präparat ist von *Vulpian,* später von *Solger* als Heilmittel bei chronischen Magen- und Darmleiden, auch bei Typhus empfohlen worden.

Zur Darstellung trägt man in eine durch Natronlauge schwach alkalisch gemachte Natriumsalicylatlösung zerriebenes Wismuthnitrat ein und wäscht den Niederschlag mit Wasser so lange fort, bis das ablaufende mit Eisenchlorid keine violette Färbung mehr gibt. Weisses, amorphes oder klein krystallinisches, neutral reagirendes, geruch- und geschmackloses Pulver, in Wasser und Alkohol fast unlöslich. Enthält gegen 64 Procent Wismuthoxyd und 36 Procent Salicylsäure.

F. Goldmann (Süddeutsche Apotheker-Ztg. 1892, 50), der sechs im Handel befindliche Präparate untersuchte, fand den Gehalt an Wismuthoxyd in denselben zwischen 57·8 und 72·3 Procent schwankend, zwei derselben enthielten 11·9 und 26·2 Procent basisch-salpetersaures Wismuthoxyd. Die Aufstellung einer allgemeinen Vorschrift für die Prüfung dieses Präparates auf Reinheit wäre wünschenswerth. Das basische Wismuthsalicylat wird in Gaben von 0·3—1·0 Grm. mehrmals täglich, selbst in Tagesdosen von 10—12 Grm. in den oben erwähnten Krankheiten vom Magen gut vertragen und kann auch längere Zeit hindurch gegeben werden. Die Wirkung desselben combinirt sich aus der des Wismuths und der der Salicylsäure. *F. Schmey* (Therap. Monatsh. April 1894) berichtet über Auftreten eines blassrothen, aus etwa linsengrossen Flecken bestehenden Exanthems nach dem Gebrauch des Mittels bei einem 8monatlichen Kinde. Das Exanthem war am 5. Tage nach Aussetzen des Mittels verschwunden.

Rp. Bismuthi sub salicylici
Sacchari lactis aa. 5·0
M. f. pulv. div. in partes X.
S. 2—3mal täglich 1 Pulver.
Bei Diarrhoe der Typhösen.

Rp. Bismuthi sub salicyl. 0·5
Tinct. theb. guttas tres
Sacch. alb. 3·0
Div. in partes octo.
S. 2stündlich 1 Pulver.
Bei Diarrhoe eines achtmonatlichen Kindes.
F. Schmey.

Gallacetophenon, $C_6H_2(OH)_3 . CH_3 . CO$,

Methylketo-Trioxyphen.

*Gallacetophenonum, Trioxyacetophenon (Alizaringelb C).**)

Das Gallacetophenon wurde von *L. v. Rekowski* im Jahre 1891 als ein Ersatzmittel des ihm nahe verwandten Pyrogallols, von dem es sich dadurch unterscheidet, dass es im Benzolkern 1 Atom Wasserstoff durch die Acetylgruppe ($CH_3 . CO$) ersetzt enthält, für die Dermatotherapie empfohlen.

Man stellt das von *Nencki* und *Sieber* im Jahre 1881 zuerst dargestellte Gallacetophenon durch Condensation von Pyrogallol und Eisessig mittelst Chlorzink dar. 1 Th. Pyrogallol wird mit 1·5 Th. Chlorzink und 1·5 Th. Eisessig kurze Zeit auf 145—150° C. erhitzt. Aus der noch heiss mit Wasser verdünnten Schmelze scheidet sich das Gallacetophenon krystallinisch ab und wird durch einmaliges Umkrystallisiren aus siedendem Wasser rein erhalten. Das Chlorzink wirkt bei der Reaction als wasserentziehendes Mittel.

Es ist ein schwach gelbes Pulver, welches aus wässerigen Lösungen in gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 170° C. krystallisirt, sich in etwa 600 Th. kalten Wasser löst; in heissem Wasser, Alkohol und Aether leicht und im Glycerin in jedem Verhältniss löslich. Die Lösungen reagiren schwach sauer oder neutral. Seine Löslichkeit in kaltem Wasser kann erhöht werden durch Zusatz von Natrium aceticum. Bei einem Zusatz von 30 Grm. Natrium aceticum können 4 Grm. Gallacetophenon in 100 Ccm. Wasser (das jedoch vorher erwärmt werden muss) in Lösung bleiben.

In Alkalien und kohlensauren Alkalien löst es sich mit gelber Farbe. Die wässerige Lösung wird durch Eisenchlorid blauschwarz gefärbt, Silbernitrat wird sowohl in saurer, als in alkalischer Lösung reducirt. Auf Aluminiumoxyd, beziehungsweise Hydroxyd wird das Gallacetophenon mit canariengelber Farbe fixirt. Wegen dieser letzteren Eigenschaft wurde es von der badischen

---

*) Die in einigen Publicationen gebrauchte Bezeichnung „Gallacotophenon“ rührt von einem Lapsus calami oder intellectus her.

Anilin- und Sodafabrik als Alizaringelb C in die Färberei als beizeziehender Farbstoff eingeführt.

Prüfung auf Reinheit. Die Lösung des Gallacetophenons darf nur schwach sauer reagiren; die Lösung desselben in Kalkwasser darf sich nicht nach wenigen Augenblicken roth färben. Das Präparat muss bei 170° schmelzen und darf beim Verbrennen keinen Rückstand hinterlassen.

Die wichtigste Eigenschaft des Gallacetophenons in therapeutischer Beziehung ist seine bedeutend geringere Reductionsfähigkeit gegenüber der des Pyrogallols. Es zeigt sich diese darin, dass es sich in alkalischen Lösungen so langsam oxydirt, dass sogar alkalische Salze des Gallacetophenons dargestellt werden können. Bei den Thierversuchen, die *v. Rekowski* an Hunden und Kaninchen anstellte, zeigte sich dasselbe weder bei innerlicher, noch bei subcutaner Darreichung von schädlicher Wirkung. Im Harn, der sich mit Eisenchlorid bald nach der Einnahme des Mittels blauschwarz färbte, wird es in Form von gepaarten Schwefelsäuren und Glycuronsäuren ausgeschieden. Bezüglich der antiseptischen Eigenschaften der Verbindung ergab die Prüfung, dass in kräftigen Bouillonculturen von Pyocyaneus, Prodigiosus und Staphylococcus aureus nach Zusatz von Gallacetophenon in Lösung bis 1 Procent Gehalt der Culturen daran, diese Bacterienarten in 24 Stunden abgetödtet wurden.

Es wurde bei Psoriasis von *v. Intz* in Form einer 10procentigen Salbe versucht und schon nach 12 Stunden war die günstige Wirkung des Mittels zu erkennen. Auch die Wäsche der Kranken wird nicht schmutzig. Nach *Rosenthal* tritt die Wirkung langsamer ein als nach Chrysarobin und Pyrogallussäure; — da das Mittel aber ungefährlicher und frei von Nebenwirkungen ist, kann es immerhin empfohlen werden.

Goldenberg fand es auch bei einigen Eczemformen von guter Wirkung.

Dosirung. Aeusserlich in 4procentiger, wässeriger Lösung mit Zusatz von Natr. acet. s. o.; als 10procentige Salbe mit Vaselin.

Literatur: *L. v. Rekowski,* Das Gallacetophenon als Ersatz des Pyrogallols. Aus dem Laboratorium von *v. Nencki* (Bern). Therap. Monatsh. 1891, pag. 487. — *Goldenberg,* Monatsh. f. Derm. XIV, Heft 8. — *Rosenthal,* Dermatologen-Vereinigung zu Berlin. Monatsh. f. Dermat. XIV, Heft 5.

Tannigen, $C_{14}H_8(CH_3.CO)_2.O_9$, Diacetylgerbsäure.

Stellt man an ein für die Behandlung von Darmkrankheiten taugliches Adstringens die Anforderungen, dass es zunächst im Mund und Magen unwirksam und unresorbirbar bleibe, dass es ferner auch im Darm nur allmälig der Aufsaugung oder der Zersetzung unterliege, damit nicht nur der obere Theil des Darmes, sondern auch die Dickdarmschleimhaut von den Wirkungen des Mittels getroffen werden könne, so muss man gestehen, dass die bisher gebräuchlichen Adstringentien diesen Postulaten keineswegs entsprechen. Die adstringirenden Metallsalze beeinflussen die Mund- und Magenschleimhaut bei längerem Fortgebrauch nicht selten in schädlicher Weise, überdies werden sie im Darm zum Theil in unwirksame Verbindungen übergeführt, so dass nur bei bedenklichen grossen Dosen eine adstringirende Wirkung auf der ganzen Darmschleimhaut erreichbar wäre; auch die Gerbsäure äussert schon ihre Wirkung im Mund und Magen und wird überdies im Darm ziemlich rasch resorbirt oder zersetzt, so dass *Mörner* selbst nach Aufnahme von 8·0 Tannin in den Fäces keine Gerbsäure- oder Gallussäurereaction, im Harn aber nur etwa 1 Decigrm. Gallussäure im Ganzen auffinden konnte.

Von diesen Ueberlegungen ausgehend, versuchte *Hans Meyer* die Darstellung einer ätherartigen Verbindung des Tannins, die, im Magen ungelöst, erst im Darm allmälig zur Wirkung gelangen sollte. Die von *Schiff* 1873 dargestellte Pentacetylverbindung des Tannins erwies sich wegen ihrer schweren Löslichkeit und sehr schweren Verseifbarkeit beim Thierversuch anscheinend ganz unwirksam. Andererseits war das von *H. Meyer* dargestellte Tanninderivat, in welchem nur 2 Essigsäurereste enthalten, 3 Hydroxyle aber nicht angegriffen sind, viel leichter löslich und zeigte sich sofort wirksam, so dass diese Diacetylverbindung des Tannins von ihm unter der Bezeichnung Tannigen in Thierversuchen geprüft und zur therapeutischen Verwendung als Darmadstringens empfohlen wurde.

Tannigen bildet ein gelblichgraues, geruch- und geschmackloses, kaum hygroskopisches Pulver, welches trocken ohne Veränderung bis auf circa 180° C. erhitzt werden kann und erst bei 187—190° unter Bräunung zu schmelzen beginnt; unter Wasser erweicht es bereits bei etwa 50° zu einer fadenziehenden, honigartigen Masse. In verdünnten Säuren und in kaltem Wasser ist der Körper nicht merklich, in Aether und in kochendem Wasser nur spurweise löslich, wird aber leicht von kaltem Alkohol und verdünnten Lösungen von phosphorsaurem Natron, von Soda, Borax, Kalk u. dergl. mit gelbbrauner Farbe aufgenommen; durch anhaltendes Sieden der alkalischen Lösungen oder auch nach tagelangem Stehen in der Kälte wird die Verbindung vcrseift unter Spaltung in Essigsäure und Gallussäure; nur bei der Verseifung mit Ammoniak entsteht Gcrbsäure. Mit Eisenoxydsalzcn gibt dic Substanz sofort die bekannten Farbenreactionen des Tannins.

Eine schwach alkalisch reagirende Lösung von Tannigen in phosphorsaurem Natron fällt Leim und Eiweiss, hat zusammenziehenden Geschmack, hemmt die Drüsensecretion auf der Froschhaut und zeigt überhaupt alle Eigenschaften eines Adstringens. Zusatz von Alkalien oder von Borax löst die Leim- und Eiweissniederschläge auf und verhindert die Adstriction (Secretionsbeschränkung etc.) ebenso, wie dies beim Tannin geschieht.

Thierversuche, welche *H. Meyer* ausführte, ergaben, dass das Tannigen in Mengen von mehreren Grammen ohne Störung des Appetites vertragen wird, im Darm die Secretion bcschränkt und Eindickung der Fäces bewirkt. Selbst nach relativ kleincn Gaben lässt sich noch ein kleiner Theil der Substanz in den Fäces nachweisen. Letzteres macht es wahrscheinlich, dass sich die adstringirende Wirkung bis in den Dickdarm hinein erstreckt. Im Harn tritt erst nach etwas grösseren Gaben Gallussäure auf (auf Zusatz von Eisenchlorid entsteht blaugrüne Färbung). Gerbsäure oder unverändertes Tannigen war im Harne nicht aufzufinden.

F. Müller wendete bei Patienten der medieinisehen Klinik zu Marburg das Tannigen gegen ehronisehe Diarrhoen versehiedener Art, bei chronisehem Darmkatarrh, bei einem Falle von reeidivirender Dysenterie, bei den Durehfällen der Phthisiker mit gutem Erfolge an. In der Mehrzahl der Fälle trat sehon naeh einem Tage Besserung ein; doeh hielt bisweilen der Erfolg nur so lange an, als das Mittel gegeben wurde; beim Aussetzen stellten sich die Durehfälle wieder ein. Eine Angewöhnung an das Mittel seheint nieht einzutreten. Aueh bei subaeuten und ehronischen Durehfällen des Kindesalters könnte das Mittel versueht werden, selbstverständlieh darf dabei die Regulirung der

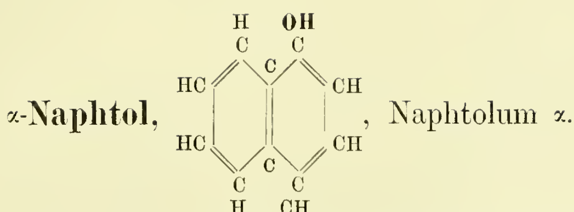
Diät nicht versäumt werden. Bei acuten Durchfällen der Säuglinge, bei denen nicht gleichzeitig die Diät geändert wurde, zeigte es sich wirkungslos. *F. Müller* hält dafür, dass das Mittel hauptsächlich bei den Diarrhoen der Phthisiker und beim chronischen Darmkatarrh als ein Medicament, welches den Appetit intact lässt und auch bei längerem Gebrauch völlig unschädlich ist, gut verwendbar sein dürfte.

Bei chronischen Entzündungszuständen der Nase und des Larynx kann das Tannigen in Pulverform eingeblasen, bei chronischer Pharyngitis auch in Form einer 3procentigen Lösung eingepinselt werden. Es scheint auch in dieser Anwendungsform günstig zu wirken.

H. Meyer hat das Tannigen in 5procentiger Boraxlösung Thieren subcutan oder intravenös zu mehreren Decigrammen ohne alle Schädigung injicirt.

Dosirung. Innerlich: Erwachsenen als Obstipans 0·2 bis 0·5 Grm. pro dosi 3mal im Tage. In schwereren Fällen bis zu 3 Grm. pro die. Auch messerspitzenweise 3—8mal im Tage. Aeusserlich: In Pulverform in die Nase und den Larynx eingeblasen; zu 3 Procent oder auch verdünnter in einer 5procentigen Natriumphosphatlösung bei chronischer Pharyngitis zur Pinselung.

Literatur: Prof. *Hans Meyer* in Marburg, Tannigen, ein neues Adstringens für den Darm. Deutsche med. Wochenschr. 1894, 31. — *Friedrich Müller,* Klinische Bemerkungen zu vorstehendem Aufsatz. Ibidem.

α-Naphtol,  , Naphtolum α.

Das α-Naphtol, welches eine dreimal stärkere bacterientödtende Kraft besitzt als das β-Naphtol, wurde wegen seiner vermeintlich toxischen Wirkung auf den Organismus medicinisch bis zum Jahre 1893 nicht versucht, während das β-Naphtol (s. d.) schon seit 1881 in Anwendung steht. Erst in jüngster Zeit machte *Maximovicz* darauf aufmerksam, dass es trotz seiner höheren antiseptischen Kraft dreimal weniger toxisch wirkt als das β-Naphtol, und dass es daher diesem für die innerliche Darreichung entschieden vorzuziehen wäre.

Zur Darstellung wird das Naphtalin mit englischer Schwefelsäure erwärmt; hält man dabei die Temperatur möglichst niedrig, so bildet sich vorwiegend α-Naphtalinsulfonsäure neben wenig von der isomeren β-Naphtalinsulfonsäure. Die verschiedene Löslichkeit der Calciumsalze der beiden Säuren — das β-Salz ist unlöslicher als das α-Salz — ermöglicht eine Trennung derselben. Durch Schmelzen des α-naphtalinsulfonsauren Calciums mit Aetzkali wird die Verbindung in α-Naphtolkalium übergeführt. Durch Ausziehen der Schmelze mit Wasser erhält man das α-Naphtolkalium in Lösung, man zerlegt mit Salzsäure und reinigt das ausgeschiedene α-Naphtol durch Sublimation.

Es bildet farblose, seidenglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 95° C. und Siedepunkt 280° C., kaum löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und in Aether.

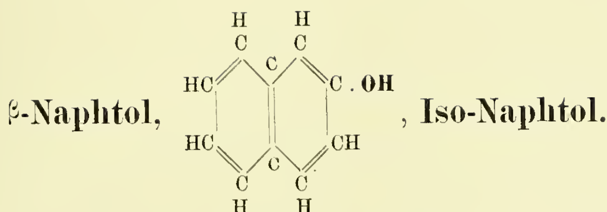
F. Maximovicz in St. Petersburg wendet das Mittel bei Abdominaltyphus in Dosen von je 0·5—1·0 Grm. 3—4mal

täglich an. Erweist sich diese Dosis als ungenügend, so steigt er selbst auf 6—8 Grm. täglich. Unter dem Einflusse des Mittels werden die Morgenremissionen verlängert, die Zunge reinigt sich, der Meteorismus nimmt ab. Das Mittel soll solange fortgebraucht werden, bis die Temperatur durch 3—4 Tage normal geblieben ist. Auch gegen Influenza bewährte es sich in 4—6maligen Gaben von 0·5 Grm. täglich; bei Dysenterie wurde es in Ricinusöl gelöst gegeben. Bei Erysipel, Variola und anderen Hautkrankheiten wurde es äusserlich mit Olivenöl in einer Lösung von 1—3 pro Mille angewendet.

Rp. Naphtol α 0·5—0·75
Bismuth. salicyl. 0·30
Pulv. cinnamon. od.
chinin. hydrobrom. 0·20
M. f. pulv. d. tal. dos. Nr. XX.
S. 4—6 Pulver täglich.
Bei Typhus.

Rp. Naphtol α 1·0—4·0
Ol. ricini 100·0
M. D. S. Einige Kaffee- bis
Esslöffel täglich.
Bei Dysenterie.

Literatur: Dr. *F. Maximovicz*, Therapeutische Wirkungen des α-Naphtols. Wiener med. Presse. 1894, Nr. 10.

β-Naphtol,  , Iso-Naphtol.

Naphtolum β. *medicinale.*

Nachdem die aus den Producten der fractionirten Destillation des Theers in die Therapie der Hautkrankheiten eingeführten Körper, Benzol und Phenol, in ihrer Wirkung vom Theer übertroffen werden, so suchte *Kaposi* unter den Destillationsproducten des Theers nach jenem Körper, welcher gleichsam dessen wirksames Princip ohne dessen unangenehme Eigenschaften (penetranter Geruch, toxische Wirkung) möglichst ausgiebig in sich trägt. Auf Anrathen von *E. Ludwig* versuchte *Kaposi* in dieser Richtung 1881 das β-Naphtol. Dabei ergab sich, dass das β-Naphtol thatsächlich in einer grossen Reihe von Hautkrankheiten heilkräftige Wirkungen zeigt.

Das Naphtol ist das Hydroxyl-Substitutionsproduct des Naphtalins. Dieses bildet zwei Reihen von Monosubstitutionsproducten, je nachdem das Element oder die Atomgruppe, welche an die Stelle von 1 Atom Wasserstoff eintritt, sich in der Nähe der beiden wasserstofflosen Kohlenstoffe des Doppelringes befindet — α-Reihe — oder nicht — β-Reihe (s. die bezüglichen Constitutionsformeln).

Den Ausgangspunkt der Darstellung der beiden isomeren Naphtole bilden die entsprechenden Naphtalinsulfonsäuren. Zur Darstellung dieser wird das Naphtalin mit englischer Schwefelsäure erwärmt. Wird dabei die Temperatur möglichst niedrig gehalten, so bildet sich, wie schon pag. 297 erwähnt, vorwiegend α-Naphtalinsulfonsäure neben wenig von der isomeren β-Naphtalinsulfonsäure; da jedoch die erstere bei höherer Temperatur in letztere übergeht, so erhält man bei 160—200° C. fast nur die β-Naphtalinsulfonsäure. Wenn man also durch Erhitzen auf 200° C. nur die β-Naphtalinsulfonsäure

darstellt, so erspart man die kostspielige Trennung der isomeren α-Sulfonsäure; dementsprechend ist auch das aus der β-Naphtalinsulfonsäure dargestellte β-Naphtol wohlfeiler als das α-Product.

Aus dem β-naphtalinsulfonsauren Kalium entsteht das β-Naphtol durch Schmelzen desselben mit Aetzkali, aus der angesäuerten Schmelze wird das Naphtol durch Ausschütteln mit Aether gewonnen.

Das β-Naphtol krystallisirt in kleinen, farblosen, rhombischen Tafeln von 123° Schmelzpunkt, siedet bei 286° C. und sublimirt sehr leicht, es hat einen schwachen carbolsäureähnlichen Geruch und schmeckt sehr scharf, es löst sich etwa in 1000 Th. kalten und 75 Th. siedendem Wasser, leicht in Alkohol und Aether, in Oel und Fett, auch in einem zur Hälfte verwässerten Weingeist und in alkalischen Flüssigkeiten.

Man prüft auf die Reinheit des β-Naphtols durch die Bestimmung des Schmelz- und Siedepunktes. Das Präparat sei annähernd farblos. (Stark verunreinigte Präparate dunkeln an den vom Lichte getroffenen Partien allmälig nach.) Die heiss gesättigten Lösungen dürfen mit Eisenchlorid keine violette Färbung geben (Fehlen von α-Naphtol). 1 Grm. des Präparates wird in 50 Grm. Ammoniak gelöst; die Lösung muss vollkommen ohne Rückstand erfolgen und darf nur eine blassgelbe Färbung zeigen. Auf Platinblech erhitzt, soll das Präparat ohne Rückstand verbrennen.

Das Naphtol wird von der Haut, namentlich nach der Application als Salbe, resorbirt und nach *Julius Mauthner* im Harn als naphtolschwefelsaures Salz, zum Theil auch unverändert ausgeschieden. Bei Kranken, welche an einer grösseren Hautpartie mit Naphtolsalbe eingeschmiert wurden, zeigte sich der Urin schon nach 12 Stunden trübe, von der Farbe eines gelbröthlichen Weinmostes, durch Zusatz von Alkohol wird er, indem das unverändert ausgeschiedene Naphtol gelöst wird, aufgehellt. Bei Einzelnen zeigte der Harn gleich nach den ersten Einreibungen, bei Anderen erst nach der 20.—30. Application eine olivengrüne Farbe, ähnlich dem Harne nach Resorption mässiger Mengen von Theer oder Phenol, doch enthielt keiner dieser Harne Eiweiss. Nur in einem einzigen Falle traten nach zweitägiger Einpinselung der Extremitäten bei einem an Prurigo leidenden Knaben Symptome einer acuten Nierenreizung auf, blutiger Harn, Ischurie, einige Tage lang eklamptische Anfälle.

Nach *Neisser* sterben Kaninchen von 1000 Grm. Gewicht nach Injection von 1 Grm. β-Naphtol in concentrirter erwärmter Lösung, Hunde von 4500 Grm. nach einer Injection von 1·5 binnen 2½—12 Stunden. Bei den Kaninchen gingen dem Tode heftige Krämpfe voraus, bei Hunden heftige Salivation und Unruhe. Bei beiden Thieren erzeugten die höheren Dosen Hämoglobinurie. Gegenüber diesen Angaben *Neisser's* betont *Kaposi,* dass er in seiner klinischen Praxis von der Anwendung des β-Naphtols nie

einen Nachtheil gesehen habe, jedoch gibt er zu, dass es mehr Vorsicht in der Anwendung erfordert, wie der Theer oder selbst die Pyrogallussäure. Es sollen derartige Mittel daher von Anfang her nur in geringer Concentration und auf kleineren Hautstrecken gebraucht werden, niemals soll man sie bei zartbehäuteten Individuen oder gar bei streckenweise epidermisloser Haut auf einmal über grosse Hautflächen einreiben. *Kaposi* glaubt, dass, so wie nach der Anwendung von Theer und Pyrogallussäure, die massenhafte Resorption und entsprechende Ausscheidung durch die Diurese hauptsächlich in der allerersten Zeit stattfindet, während diese Vorgänge in der Folge gleichmässiger und ohne besondere Belästigung des Organismus verlaufen, auch das Naphtol, während einer durch Wochen und Monate lang dauernden Application auf die Haut nicht schubweise, sondern continuirlich ausgeschieden wird. Nichtsdestoweniger müssen die Angaben *Neisser's* berücksichtigt werden. Während der Naphtolapplication soll der Urin sorgfältig controlirt, und bei schon bestehender Nephritis das Mittel überhaupt nicht gebraucht werden. *Shoemaker* hält das reine β Naphtol für absolut unschädlich.

Das vom Körper resorbirte Naphtol wird durch den Harn in Form von naphtolschwefelsaurem Salz ausgeschieden, dabei sieht der Harn olivgrün oder gelbröthlich aus und wird bei längerem Stehen trübe.

Zum Nachweis von Naphtol im Harn gibt *Lustgarten* folgendes Verfahren an: Ungefähr 500 Ccm. des zu prüfenden Harnes werden mit Salzsäure stark angesäuert und es wird ungefähr die Hälfte desselben mit Wasserdämpfen überdestillirt. Das Destillat wird mit Aether ausgeschüttelt, die ätherische Lösung getrennt, zum Trocknen gebracht, der Rückstand in wenig starker Kalilauge gelöst, darauf gelinde erwärmt und mit einem Tropfen Chloroform oder noch besser mit einigen Chloralhydratkrystallen versetzt. Es entsteht bei Anwesenheit von Naphtol sogleich eine prächtig grünblaue Färbung. Da die alkalische Lösung jedoch immer etwas braungelblich gefärbt ist, so ist die eintretende Färbung mehr grün. Besonders schön gelingt die Reaction, wenn man den Rückstand der ätherischen Ausschüttelung in Alkohol löst, mit wenig Thierkohle versetzt, gelinde erwärmt, filtrirt und mit dem nun reineren Trockenrückstande des Filtrates prüft.

Die Eigenschaften, denen das Naphtol seine Anwendbarkeit in der Dermatologie verdankt, sind dessen parasiticide Wirkung, ferner die Fähigkeit, gleich dem Theer eine schwache Entzündung der Haut zu erregen und die Epidermis nach längerer Einwirkung zu mortificiren, wodurch es eben auch secundäre Ekzemeruptionen bei Scabies, Prurigo zur Schrumpfung und Abheilung bringt. Nach *Kaposi* reizen Lösungen des Naphtols mit Oel oder festem Fett selbst zu

15—20 Procent und nach wiederholter Einreibung die normale Haut nicht oder kaum, dagegen wird eine schon entzündlich irritirte, selbst nur im Stadium des Eczema squamosum befindliche Haut schon nach einmaliger Einreibung mit nur 1procentiger Salbe in acute Entzündung versetzt. Andererseits wirkt auch schon ½—1procentige alkoholische Lösung auch auf die gesunde Haut sehr energisch. Nach mehrmaliger Einpinselung tritt dessen örtlich-toxische Wirkung in Form eines den Applicationsrayon einrahmenden oder manchmal selbst darüber hinausgehenden Erythema urticatum auf. Als für die Praxis nicht unwichtige Nebeneigenschaften des Naphtols führt *Kaposi* die Geruchlosigkeit und Farblosigkeit des Mittels an. Nur bei längerem Verweilen der Salbe auf der Haut tritt ein ganz deutlicher Geruch auf, der sich der Zimmerluft mittheilt und das Naphtol verräth. Weder die Haut, noch die Haare werden vom Naphtol gefärbt. Die mit Naphtollösung benetzte und die mit Naphtolsalbe beschmierte Wäsche zeigt jedoch nach längerem Contact mit der Luft rosarothe Flecke; diese lassen sich durch heisses Wasser und Seife entfernen.

Die Hautkrankheiten, bei welchen *Kaposi, Shoemaker, Lassar* u. A. vom Naphtol günstige Erfolge beobachteten, sind:

1. Scabies. Die Kranken werden mit der von *Kaposi* angegebenen 10procentigen naphtolhaltigen Salbe (s. Recepte), Unguent. naphtoli compositum, ohne vorher gebadet worden zu sein, an den Localisationsstellen der Krätzmilbe energisch eingerieben, hierauf, und zwar nur ein einziges Mal, mittelst Amylum eingepudert. Eine sorgfältige Einreibung genügt ein- für allemal. Das Verfahren ist nun allseitig anerkannt. Bei Kindern und Säuglingen soll der Gehalt der Salbe an Naphtol um die Hälfte verringert werden.

Das Schwitzen zwischen Wolldecken ist schädlich, indem dadurch leicht artificielles Ekzem hervorgerufen wird. Die Kranken sollen nach der Inunction Wollkleider auf den blossen Leib nehmen, in der Privatpraxis können sie mit gewöhnlichen Ueberkleidern der gewohnten Beschäftigung nachgehen. Im Spitale lasse man den Kranken sich zwischen Wolldecken legen, damit die Salbe sich nicht in die Wäsche imbibire, und erst wenn die verschrumpfte Epidermis sich überall abgestossen und sämmtliche Symptome der

Hautreizung verschwunden sind, den 3.—5. Tag, lasse man das Reinigungsbad nehmen.

2. Ekzem. Wie schon oben bemerkt, irritirt das Naphtol die Haut beim selbstständigen Ekzem in hohem Grade. Bei diesem ist es also erst das Stadium squamosum, in welchem eine ½—1procentige Salbe 1—2mal des Tages dünn eingerieben die Theerapplication ersetzen kann, in gleicher Weise wirkt eine alkoholische Lösung von 0·25—0·5 auf 100 Spir. vini gallicus. Hingegen ist es von ausgezeichneter Wirkung bei dem Eczem, welches zum Symptomencomplex der Scabies, Prurigo und Ichthyosis gehört. Bei Eczema crustosum, welches meistens auf dem von Parasiten heimgesuchten Boden entsteht, bildet 1 Naphtol auf 100 Oel einen zweckmässigen Zusatz des Macerationsmittels.

3. Prurigo. *Kaposi* behandelt die Pruriginösen mit einer Salbe von 5 Naphtol auf 100 Ungt. emoll.

Die Naphtolsalbe wird abendlich einmal in die Haut der Extremitäten, vorwiegend deren Streckseite, dünn eingerieben und darauf Poudre gestreut. Bei Kindern unter 10 Jahren reicht man mit einer 1—2procentigen Salbe aus. Nach jedem zweiten Abend kann man im Bade eine Abwaschung mit Naphtolschwefelseife vornehmen, doch ist diese nicht unumgänglich nothwendig.

4. Gegen Psoriasis wirkt das Naphtol als 10—15procentige Salbe ganz unverlässlich im Vergleiche mit Chrysarobin und Pyrogallussäure.

Ferner hat *Kaposi* Naphtol angewendet bei Seborrhoea capillitii und bei Seborrhoea furfuracea der Nase und des bebarteten Theiles im Gesicht.

Lassar empfiehlt die durch Zusatz von Naphtol zur „Schälpaste“ modificirte *Wilkinson*'sche Salbe (s. Recepte) als sehr zweckmässig für die Behandlung aller Arten von Akne.

Die Paste wird messerrückendick auf die mit Akneeruptionen behaftete Haut gestrichen und bleibt durch 15—30 Minuten sitzen (wobei ein leichtes Brennen verspürt wird), sodann wischt man mit weichen Lappen ab und pudert mit Talcum. Es tritt nach 1 bis 2 Sitzungen eine mässige reactive Entzündung der Haut ein, letztere bräunt sich und schliesslich wird unter Zurückgehen der entzündlichen Schwellung die oberflächliche Epidermislage abgestossen, die Haut schält sich. Die Schälung kann man abkürzen und mildern durch Auflegen einer Salicyl-Zink-Amylum-Vaselinpaste.

Bei Acne vulgaris und rosacea, Sykosis und Lupus erythematosus wurde das β-Naphtol in Form cyklischer Applicationen von Naphtolseife, Naphtol, Schwefelseife und einer Paste, in welcher das Naphtol als Adjuvans neben Spirit. sap. alkalinus, Franzbranntwein und Schwefelleber vorkommt, angewendet (s. Recepte).

Bei Hyperidrosis der Flachhand und Fusssohle, sowie der Achselhöhle ist eine 5procentige alkoholische Lösung des Mittels 1—2mal täglich eingetupft und mit Amylum purum oder mit einem 8procentigen Naphtolamylum bestreut, in den meisten Fällen wirksam.

Gegen Favus und Morpiones 10procentiges Naphtol.

In wässerigen Lösungen von 1:1000 wurde es zur Conservirung anatomischer Präparate empfohlen.

Die Angaben *Kaposi's* über die therapeutischen Erfolge des β-Naphtols wurden mit einigen Einschränkungen von *Lassar*, *Neisser*, *Shoemaker* u. A. bestätigt. *Shoemaker* empfahl das Naphtol auch als Verbandmittel bei Wunden und indolenten Geschwüren, ferner als Antisepticum und Desinfectionsmittel.

Intoxicationserscheinungen nach Anwendung von β-Naphtol wurden bisnun ausser dem von *Neisser* mitgetheilten Fall auch von Anderen zahlreich beobachtet. In einem Falle von *Lewin* bekam ein Mann mit Scabies nach Verbrauch von 15 Grm. Naphtol ein unter Frösteln auftretendes variolaähnliches Ekzem; nach 14 Tagen trat acute Nephritis auf. *Fronmüller* sah bei Anwendung des Naphtol in Fällen von ausgedehnten Verletzungen bei Einem maniakalische Anfälle mit Fieberfrost, bei zwei Anderen Albuminurie. *Baatz* berichtet über tödtliche Nephritis nach Anwendung von 3 Grm. Naphtol in Form von 2procentiger Naphtolsalbe bei einem 6jährigen Knaben; der 8 Jahre alte Bruder dieses, welcher in gleicher Form 4 Grm. β-Naphtol eingerieben erhielt, erkrankte ebenfalls an Nephritis, die jedoch gelinde verlief. In diesen beiden Fällen wurde das Auftreten von Albumin im Harn erst 3 Wochen nach der Naphtoleinreibung constatirt.

Dosirung:

1. Naphtol. medic. 15·0
Cretae alb. pulv. 10·0
Sapon. virid. 50·0
Axungiae oder Unguent. emoll. 100·0
M. f. Ungt. 1—2mal einzureiben.
Krätzsalbe. *Kaposi.*

2. Naphtol. medic. 1·0
Ol. olivarum oder Jecor. Aselli oder Ol. amygd. 100·0
S. Zum Erweichen der Krusten. Bei Eczema crustosum, Pediculosis capillitii, Herpes tonsurans, Favus.
Kaposi.

3. Naphtol. medic. 1·0
Spir. vini 100·0
Glycerin. pur. 5·0
F. M. D. Zum Einpinseln.
Bei Eczema marginatum durch 5—8 Tage lang einzupinseln, bis sich eine lichtbraune glatte Kruste bildet, nach deren Abstossung die Application erneuert werden kann. *Kaposi.*

4. Lact. sulfur. 5·0
Naphtol. 1·0
Spir. sapon. kal. 20·0
Alkohol. 100.0
Glycerini 2·5
M. D. Zur Einpinselung.
Bei Eczema marginatum wie Nr. 3 anzuwenden. *Kaposi.*

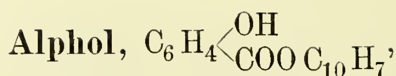
5. Naphtol. medic. 1·0
Spirit. sapon. kalin. 25·0
Spirit. vini gall. 50·0
Balsam. peruv. 2·0
Lact. sulfur. 10·0
M. f. Pasta.
Bei Acne vulgaris und rosacea, Sykosis und Lupus erythematosus.

6. Naphtol. medic. 5·0
Spir. vini 100·0
Glycerini 10·0
D. S. Aeusserlich.
Bei Hyperidrosis der Flachhand und Fusssohle.

7. Naphtol. medic. 1·0
Ol. Olivar. 100·0
D. S. Zum Bepinseln bei Eczem.

8. Naphtol. medic. 10·0
Sulf. praecip. 50·0
Lanolin.
Saponis virid. aa. 25·0
M. leniter terendo, fiat Pasta.
Schälpaste bei Akne. *Lassar.*

Literatur: *M. Kaposi,* Ueber ein neues Heilmittel gegen Hautkrankheiten. Wiener med. Wochenschr. 1882, 22 u. 23. — *A. Neisser,* Die Hämoglobinurie erzeugende Wirkung des Naphtols. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1881, 30. — *J. Mauthner,* Ueber das Verhalten des β-Naphtols im Organismus nach Application auf die Haut. Wiener med. Jahrb. 1881, pag. 201. — *Lustgarten,* Nachweis von Chloroform, Jodoform und Naphtol. Monatsh. f. Chemie. 1883, pag. 715. — *M. Kaposi,* Indicationen und Methoden der Behandlung der Hautkrankheiten mittelst Naphtol. Wiener med. Wochenschr. 1882, 30 u. 31. — *A. Jarisch,* Chrysarobin, Pyrogallussäure, Naphtol. Centralbl. f. d. ges. Therap. 1883, Heft 2. — *Balmano Squire,* Versuche mit Naphtol. Brit. med. Journ. 1882, 2; Wiener med. Blätter. 1883, 3. — *Shoemaker,* Ueber Naphtol. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1884, Heft 2 u. 3. — *O. Lassar,* Die Behandlung der Akne. Therap. Monatsh. 1887, 1. — *Max Baatz,* Nierenentzündung in Folge von Naphtoleinreibung. Aus der Abtheilung des Sanitätsrath *Aufrecht* in Magdeburg. Centralbl. f. innere Med. 1894, Nr. 37.



Alphol, $C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\\COO\,C_{10}H_7\end{matrix}\right.$,

α-Naphtyl-Salicylsäureäther.

Die dem Betol (s. d.) isomere Verbindung wird in gleicher Weise wie dieses durch Erhitzen von α-Naphtol-Natrium und Natriumsalicylat mit Phosphoroxychlorid auf 120—130° C. dargestellt. Das Alphol zerfällt unter gleichen Bedingungen wie das Betol im Darm in Salicylsäure und α-Naphtol. Nachdem man in neuerer Zeit auch das α-Naphtol therapeutisch versucht hat, so lag es nahe, analog dem früher angewendeten Betol auch ein Alphol darzustellen. Dieses wird ebenfalls zur innerlichen Anwendung bei acutem Gelenksrheumatismus und bei blennorrhagischer Cystitis in Gaben von 0·5—1·0—2·0 Grm. empfohlen.

Literatur: Journ. de Pharm. de Alsace-Lorraine 1894.

Betol, $C_6H_4\begin{matrix}OH\\COO\,C_{10}H_7\end{matrix}$, β-Naphtyl-Salicylsäureäther.

Naphtalol, Naphtol-Salol.

R. Kobert empfahl 1887 den schon von *Nencki* dargestellten und auch versuchten β-Naphtyl-Salicylsäureäther an Stelle des Salols und neben demselben zur therapeutischen Anwendung. Salol und Naphtalol sind insoferne von einander verschieden, als im ersteren Phenol, im letzteren β-Naphtol als Componente mit der Salicylsäure ätherartig verbunden ist. *Kobert* war der Ansicht, dass die unangenehmen Nebenwirkungen des Salols vermindert werden, wenn man in dem Salicylsäureäther das giftige Phenol durch das relativ ungiftige β-Naphtol ersetzt.

Darstellung. Man erhitzt ein Gemisch von β-Naphtolnatrium und Natriumsalicylat mit Phosphoroxychlorid auf 120—130°, wäscht mit Wasser aus und krystallisirt aus Alkohol um.

Das Betol bildet ein weisses, geruch- und geschmackloses, krystallinisches Pulver, das bei 95° C. schmilzt, sich in Wasser sehr schwer löst und von Aether, Chloroform, heissem Alkohol leicht aufgenommen wird.

Auch das Betol wird vom sauren Magensaft weder gelöst noch zerlegt. Es wird von den Fermenten, welche die lebenden Schleimhäute des Dünndarmes, des Blinddarmes und des obersten Theiles des Dickdarmes produciren, in seine Componenten gespalten. Nach der Einführung per os erscheint die Salicylsäure im Harn und ist mittelst Eisenchlorid nachweisbar. Das β-Naphtol dürfte schon im Darm oder in dem Pfortadersystem sich in eine weniger giftige Substanz, in β-Naphtylschwefelsäure, eventuell zu ungiftiger Naphtolglycuronsäure paaren. Der Magen wird durch das Mittel gar nicht belästigt. In Dosen von 4mal täglich 0·3 bis 0·5 Grm. treten störende Allgemeinerscheinungen, wie Ohrensausen, Eingenommenheit des Kopfes, nicht auf, auch Vergiftungserscheinungen wurden selbst nach wochenlanger Darreichung der erwähnten Dosen nicht beobachtet. *Kobert* empfahl es daher wegen

20*

seiner relativen Ungiftigkeit im Vergleiche mit Salol, statt des letzteren bei Gelenksrheumatismus, bei den verschiedenen Formen von Darmfäulniss und bei Blasenkatarrh gonorrhoischen Ursprunges.

H. Sahli sah namentlich in der absoluten Geruch- und Geschmacklosigkeit des Betols gewisse Vortheile gegenüber dem Salol, jedoch fand er es in seiner Wirkung viel weniger zuverlässig als dieses. Den Grund für dieses Verhalten des Betols findet er darin, dass dieses circa 10 Procent weniger Salicylsäure enthält als das Salol, und dass es ausserdem einen bedeutend höheren Schmelzpunkt hat (95° C. gegenüber 43° C.). Nun ist aber die Zerlegbarkeit dieser zusammengesetzten Aether im Allgemeinen eine umso leichtere, je niedriger der Schmelzpunkt der Verbindung ist.

Zwei Nachtheile hat das Naphtalol dem Salol gegenüber unter allen Umständen. 1. Den geringeren Salicylsäuregehalt. 2. Die schwerere Spaltbarkeit. Doch auch der Ersatz des Phenols durch das unwirksamere Naphtol muss als ein Nachtheil betrachtet werden, insoferne in dem Salol sich denn doch auch die Wirkung des Phenols geltend macht.

Nach *Lépine* und *Aubert* wird die Spaltung des Betols im Darme weniger vom Darmsaft als durch den pankreatischen Saft bewirkt, es kann daher das Betol nur bei solchen fieberhaften Krankheiten gegeben werden, bei denen die secretorische Function des Pankreas nicht darniederliegt, also bei Gelenksrheumatismus. Auch bei anormalen Fäulnissvorgängen im Darm kann man es verwenden. Das Mittel kann übrigens wochenlang gegeben werden, ohne dass störende Nebenwirkungen auftreten.

Dosirung. Innerlich: 0·3—0·4 Grm. pro dosi 4mal täglich als Pulver bei Blasenkatarrh, acutem Gelenksrheumatismus. Aeusserlich: Als Bougies gegen Gonorrhoe 1:4 Oleum Cacao.

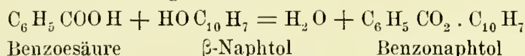
Literatur: *R. Kobert,* Ueber Naphtalol. Therap. Monatsh. 1887, Heft 5. — *H. Sahli,* Ueber das Betol. Bemerkungen zu der Arbeit von *Kobert* über das „Naphtalol". Therap. Monatsh. 1887, Heft 6. — *Lépine,* Le Salinaphtol. La semaine méd. 1887, 25. — *R. v. Jaksch,* Ueber die neueren Antipyretica und ihre Wirkung am Krankenbette. Wiener med. Presse. 1888, Nr. 1 u. 2. — *R. Kobert,* Ueber Naphtalol oder Betol. Therap. Monatsh. 1888, pag. 220. — *H. Sahli,* Erwiderung an *Kobert,* betreffend Salol und Betol. Ebenda, pag. 358.

Benzonaphtol, $C_6H_5 . COO . C_{10}H_7$, benzoesaures β-Naphtol.

Naphtylbenzoat, Benzoesäure-Naphtoläther.

Das Benzonaphtol wurde von *Yvon* und *Berlioz* als Darmantisepticum an Stelle des Betols (salicylsaures β-Naphtol) mit der Begründung empfohlen, dass es weniger giftig als dieses wirken soll. Vergleicht man die Zusammensetzung beider Präparate, dann kann der Unterschied der Wirkung derselben, da sie das β-Naphtol als gemeinsame Componente haben, nur durch die Verschiedenheit der antiseptischen Wirkung zwischen Salicylsäure und Benzoesäure im Darme gegeben sein. Dass diese zu Gunsten der Benzoesäure ausfällt, dafür liegen bisnun keine Beweise vor.

Das Benzonaphtol wird durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf β-Naphtol in der Wärme dargestellt.



$$\underset{\text{Benzoesäure}}{C_6H_5COOH} + \underset{\beta\text{-Naphtol}}{HOC_{10}H_7} = H_2O + \underset{\text{Benzonaphtol}}{C_6H_5CO_2 . C_{10}H_7}$$

Das Reactionsproduct wird zunächst mit dünner Natronlauge gewaschen, alsdann aus heissem Alkohol umkrystallisirt.

Das Benzonaphtol stellt ein weisses, geruch- und geschmackloses Pulver dar, in 10.000 Th. Wasser löslich, in Alkohol und Aether ebenfalls sehr wenig, am leichtesten in Chloroform löslich.

Die therapeutische Anwendung des Benzonaphtols hängt in erster Linie von der antifermentativen Wirkung des β-Naphtols ab. Indem das Mittel im Darme, wie schon einmal erwähnt, in Benzoesäure und in β-Naphtol gespalten wird, gelangt die Wirkung des letzteren zur Geltung. Im Harne erscheint die Benzoesäure als Hippursäure, das β-Naphtol als Naphtolschwefelsäure wieder.

Die Versuche von *C. A. Ewald* ergaben, dass diarrhoischer Darminhalt, mit Benzonaphtol vermischt, tagelang bei Körpertemperatur ohne erhebliche Gasentwicklung stehen kann, während in Controlproben eine reichliche Gasentwicklung statthat. Jedoch ist dieser Erfolg nicht in allen Fällen zu erreichen. In einigen Versuchen trat auch trotz Zusatz von Benzonaphtol Gasentwicklung auf; vielleicht deshalb,

weil im Verhältniss zu der zugesetzten Quantität Benzonaphtol zu viele Fermentorganismen oder eine besonders stark wirkende Art derselben im Darminhalt waren. *C. A. Ewald,* der die eben erwähnte Wirkung des Benzonaphtols auf diarrhoischen Darminhalt in Form eines Gährungsversuches in der Gesellschaft der Charité-Aerzte demonstrirte, hält dasselbe in Fällen wirksam, wo es sich um sehr allmälig eintretende Gasbildung innerhalb des Tractus intestinalis handelt, bei chronischem Meteorismus in Folge von Darmatonie, bei Flatulenz und ähnlichen Zuständen mit den sie begleitenden subjectiven Sensationen. Gegenüber der Beobachtung von *Kuhn,* der bei seinen Versuchen die gährungshemmende Wirkung des Benzonaphtols auf den Darminhalt nicht constatiren konnte, bemerkt *C. A. Ewald,* dass er auch nicht im Stande war, die Gährung in allen Fällen zu inhibiren; es spielen hier offenbar wechselnde Einflüsse mit, die ein weiteres Studium aufklären wird. *Bernitt, Bruck,* auch *Zinnis* empfehlen das Mittel bei Magen- und Darmaffectionen auf infectiöser Basis der Kinder und Säuglinge. *Franz Kuhn* spricht dem Mittel nach Erfahrungen auf *Riegel's* Klinik jede Wirkung bei den obgenannten Affectionen ab.

Anwendung. Erwachsenen 0·5 Grm. in Einzelgaben als Pulver in Oblaten, als Tagesgabe 1·5—5·0 Grm., Kindern im ersten Lebensjahre 0·04—0·16 pro die, im 1.—3. Lebensjahre 5mal täglich 0·2, im 4.—7. Lebensjahre 1·5 pro die, im 8. bis 14. Lebensjahre 2·0 pro die (mit gleichen Theilen Sacchar. lactis oder Saccharin). Die volle Wirkung tritt erst nach 4—5 Tagen ein, doch muss man zuweilen neben Benzonaphtol noch Styptica geben.

Literatur: *Yvon* u. *Berlioz,* Nouv. Antiseptic. pour l'intestin. Semaine méd. 1891, 53; Allg. med. Central-Ztg. 1891. 91. — *M. Bernitt,* Benzonaphtol bei Magen- und Darmkrankheiten der Kinder. Wiener med. Presse. 1892, 51. — *Bruck,* Benzonaphtol bei Gastroenteritis. Pester med.-chir. Presse. 1892, Nr. 46. — *Zinnis,* Benzonaphtol beim chronischen Darmkatarrh der Säuglinge. Deutsche med. Wochenschr. 1892, 30. — *Kuhn*-Giessen, Ueber Benzonaphtol, ein neues Darmantisepticum. Deutsche med. Wochenschr. 1893, Nr. 19. — *C. A. Ewald,* Demonstration der gährungswidrigen Wirkung des Benzonaphtols. Sitzung der Gesellschaft der Charité-Aerzte vom 1. Juni 1893. Berliner klin. Wochenschr. 1893, Nr. 35.

Asaprol, $(C_{10}H_6 . \beta OH . \alpha SO_3)_2 Ca + 3 H_2O$,

β-Naphtol-α-monosulfosaures Calcium.

Asaprolum.

Das Asaprol (σαπρός, faul und α privativum) wurde wegen seiner bedeutenden antiseptischen Eigenschaften, die mit einer auffallend grossen Toleranz des Thierorganismus gegen dasselbe bei innerlicher Darreichung einhergehen, als Antithermicum bei verschiedenen fieberhaften Krankheiten hauptsächlich als Ersatzmittel der Salicylsäure von *Stackler* und *Dubief* 1892 empfohlen.

Das Präparat, ein neutrales Salz, wird erhalten, indem man die wässerige Lösung der β-Naphtol-α-Monosulfosäure mit Calciumcarbonat sättigt und die Lösung zur Krystallisation eindampft.

Das Asaprol bildet ein weisses, bis leicht röthlich gefärbtes, geruchloses Pulver von anfänglich bitterem, später süsslichem Geschmack. Es ist unlöslich in Aether, löst sich aber im Wasser und im Alkohol sehr leicht, und zwar lösen 100 Th. Wasser bei 15° C. 167 Th. Asaprol, während 100 Th. kalten Alkohols etwa 50 Th. des Mittels aufnehmen.

Die antiseptischen Eigenschaften des Asaprols wurden von *Stackler* und *Dubief* bacteriologisch geprüft. 2 Ccm. einer 5procentigen Lösung zu 5 Ccm. einer Bouilloncultur zugesetzt, verzögerten die Entwicklung von Bacillen der Cholera, von Herpes tonsurans und Typhus und tödteten zu 3 Ccm. Cholera und Herpes tonsurans, während bei Typhus, Staphylococcus aureus, Anthrax, Bacillus pyocyaneus in dieser Concentration eine Verzögerung des Wachsthumes eintrat. 1 Ccm. einer 15procentigen Lösung tödtete den Bacillus der Cholera, von Typhus, Staphylococcus aureus, Anthrax, und zu 2 Ccm. auch den Bacillus pyocyaneus. Ferner zeigten sie auch die hervorragende Toleranz des thierischen Organismus gegen dasselbe. Während bei intravenöser Injection die tödtliche Dosis 0·72—0·96 Grm. pro Kilogramm Kaninchen betrug, konnte man per os (gemischt mit gewissen Nahrungsmitteln) während 40 Tagen unter progressiver Steigerung eine Dosis von 1·25—2·47 Grm. pro Kilogramm Körpergewicht binnen 24 Stunden verabreichen. Das Asaprol wird wie das salicylsaure Natron durch

die Niere rasch ausgeschieden und ist im Harn durch die Eisenchloridreaction nachzuweisen.

Dujardin-Beaumetz und *Stackler, Kern,* ferner *Bompart* beobachteten, dass das Mittel bei acutem und subacutem Gelenksrheumatismus, bei Muskelrheumatismus, bei Influenza, Typhus, Angina und Tuberkulose als treffliches Antipyreticum und Analgeticum wirkt. Vor dem Natrium salicylicum hat es den Vorzug, dass es keine unangenehmen Nebenerscheinungen verursacht und auch nach längerer Darreichung auf Nieren und Darm keinen Reiz ausübt. *Kern* berichtet, dass in zwei Fällen, welche jugendliche Individuen betrafen, nach 6 Grm. Asaprol etliche Spulwürmer — ohne Diarrhoe — abgingen.

Anwendung, innerlich: Erwachsenen in Tagesgaben von 2—4 Grm., Kindern 1—3 Grm., als Pulver in Oblaten, 0·5 pro dosis 4—8 Pulver täglich zu nehmen, oder in folgender Lösung:

Rp. Asaproli 2·0—4·0
Aq. Anisi dest. 30·0
Sirupi simplicis 30·0
M. D. S. Kaffeelöffelweise in Thee, Kaffee, Zuckerwasser oder Bier binnen 24 Stunden zu nehmen. *Bompart.*

Rp. Asaproli 2·0—7·0
Tinct. opii crocat. gtt. IV
Vitelli ovi Nr. I
Decoct. Rad. Ratanhiae 100·0
M. D. S. Für ein Klysma, nachdem ein das Rectum reinigendes vorangegangen ist.

Rp. Solutionis Asaproli aquosae 10·0 : 200·0
Sirupi mororum 40·0
D. S. Zum Gurgeln.

Bei der Verordnung des Asaprols sind lösliche Sulfate, Natrium bicarbonicum und Kalium jodatum auszuschliessen, da diese Zersetzung des Präparates herbeiführen. Auch mit Antipyrin ist es nicht zu mischen. Die Mischung von Antipyrin und Asaprol zieht Wasser an und wird teigig.

Literatur: *Stackler,* Note sur l'asaprol. Bull. gén. de Thérap. 15. Juni 1892. — *Stackler* u. *Dubief,* Note sur quelques expériences relatives à une solution de naphtol β pur. Nouv. remèdes. 1893, 8, 176. — *Bompart,* Thèse de Paris. 1892. — *Dujardin-Beaumetz* u. *Stackler,* Bull. gén. de Thérap. 10. u. 30. Juli 1893. — *Kern,* Briefliche Mittheilung an *E. Merck. E. Merck's* Bericht über das Jahr 1893, pag. 28.

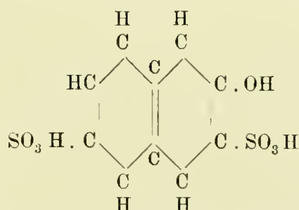
Alumnol, β-naphtolsulfosaures Aluminium R.

Alumnolum.

Unter dem Namen Alumnol haben *N. Heintz* und *A. Liebrecht* das Aluminiumsalz der β-Naphtolsulfosäure R mit der Begründung empfohlen, ein Adstringens zu bieten, welches nicht wie die meisten bisher als solche gebräuchlichen Salze der Schwermetalle mit dem Eiweiss feste Verbindungen eingeht und an der Oberfläche haftet, sondern ein Adstringens, welches, „oberflächlich nicht festgehalten, auch in den tieferen Gewebsschichten seine adstringirende, beziehungsweise antiseptische Wirkung entfalten könne".

Zur Darstellung wird zunächst β-naphtoldisulfosaures Natrium R in das Baryumsalz übergeführt. Dieses, anfangs gallertig, wird durch Rühren in eine leicht auswaschbare Form gebracht. Nach dem Auswaschen vertheilt man das Baryumsalz im Wasser und setzt es in der Siedehitze mit der berechneten Menge von Aluminiumsulfat um. Die vom Baryumsulfat durch Filtration befreite Lösung liefert beim Eindampfen das Alumnol.

Die β-Naphtoldisulfosäure R entsteht beim Erhitzen von β-Naphtol mit 3 Th. concentrirter Schwefelsäure auf 110° C. und hat folgende Constitutionsformel:



Neben der R-Säure bildet sich dabei auch noch β-Naphtoldisulfosäure G. Durch die Bezeichnung R und G wird angedeutet, dass bei der Ueberführung in Azofarbstoffe die R-Säure eine rothe, die G-Säure eine gelbe Nuance liefert.

Das Alumnol ist ein weisses oder nur schwach röthliches, nicht hygroskopisches Pulver, leicht löslich in kaltem Wasser; die

wässerige Lösung zeigt leichte bläuliche Fluorescenz und reagirt schwach sauer. Lösungen von 40 und mehr Procent, mit heissem Wasser bereitet, bleiben beim Erkalten klar. In Alkohol löst es sich schwerer wie in Wasser, und zwar mit blauer Fluorescenz; es ist löslich in Glycerin, unlöslich in Aether. Die wässerige Lösung wird durch Eisenchlorid blau gefärbt. Versetzt man eine etwa 2—5procentige wässerige Alumnollösung mit Ammoniak, so erfolgt Ausscheidung von Aluminiumhydroxyd, zugleich nimmt die Flüssigkeit eine eigenthümliche blaue Fluorescenz an. In ähnlicher Weise bringt Natronlauge nur bei einem Ueberschuss das ausgefällte Aluminiumoxyd wieder in Lösung.

Das Alumnol wird schon durch den Sauerstoff der Luft oxydirt, es dürfte demgemäss auf die Gewebe, mit denen es in Berührung kommt, reducirend wirken. Für die therapeutische Anwendung desselben ist das Verhalten wichtig, dass Alumnollösungen in Eiweiss und Leimlösungen Niederschläge erzeugen, die sich im Ueberschuss von Eiweiss und Leim wieder lösen. Durch diese Eigenschaften vermag das Mittel mit dem eiweissreichen Gewebssafte in die Tiefe zu dringen, und da das Alumnol sich in eiterigen Secreten löst, ist eine Verstopfung eiterproducirender Gänge und Höhlen durch Alumnol ausgeschlossen.

Die Prüfung der antiseptischen Wirkung des Alumnols ergab, dass eine 1procentige Lösung erst nach 24stündiger Einwirkung Bacillen und Sporen von Milzbrand, ferner Pyocyaneus, Prodigiosus etc. zu tödten vermag. Die keimtödtende Wirkung ist also nur eine geringe. Hingegen stören 0·01procentige Lösungen die Weiterentwicklung von Milzbrand-, Typhus-, Cholera-, Finkler-Prior-, Pyocyaneus-, Staphylococcus-Culturen. 0·4procentige Lösungen verhindern das Wachsthum absolut.

Es wurde ferner die adstringirende, beziehungsweise gefässverengernde Wirkung des Alumnols schon in Lösungen von 0·01 bis 1 Procent am Mesenterium des Frosches erwiesen. Erst 5procentige Lösung bewirkt Reizung der Schleimhaut, 10procentige Anätzung. Directe Einspritzung von Alumnol in starker Concentration und in grösserer Menge in die Blutgefässe bewirkt Thrombenbildung im Herzen. Eine Giftwirkung des Alumnols ist bei den medicamentösen Dosen und Concentrationen ausgeschlossen. Nach längerer äusserlicher Application des Mittels konnte Aluminium im Harn nicht aufgefunden werden.

Anwendung:

1. In der chirurgischen Praxis: Als Spülmittel in 0·5—2procentiger Lösung; zur Aetzung von Fistelgängen in 10—20procentiger Lösung; bei torpiden Geschwüren in 3—6procentigen Lösungen und Salben.

2. In der gynäkologischen Praxis: Als Spülmittel nach Operationen in der Bauchhöhle in 0·5—1procentigen Lösungen; bei Endometritis gonorrhoica in 2—5procentiger Lösung oder in 10—20procentigen Stäbchen. *Akontz* versuchte das Alumnol in 3procentiger Lösung zu Lotionen, ferner als Pulver und in Form von Bougies (20 Procent) und als 10procentige adstringirende Lösung mit Watte auf die Schleimhaut applicirt bei Behandlung von Vaginitis, Ophthalmoblennorrhoea neonatorum, einfachen Katarrhen des Cervix, bei Endometritis gegen die Erosionen. Die (24procentige) Alumnolgaze leistet ebenfalls gute Dienste, doch darf man sie nicht länger als 24 Stunden liegen lassen, weil sie sonst einen üblen Geruch annimmt.

3. Bei Hautkrankheiten und venerischen Krankheiten wurde Alumnol von *Chotzen* in mehr als 300 Fällen versucht, und zwar *a)* als Alumnolum purum bei exulcerirten Erosionen, Ulcus molle und Abscessen zum Reinigen der Wunde; *b)* als 10—20procentiges Alumnolstreupulver (mit Talcum venet. und Amylum aa.) bei Balanitis, Ekzem, Verbrennungen geringeren Grades, Wundnaht. *c)* 1—5procentige Alumnollösungen bei nässendem und pustulösem Ekzem, Gesichtsakne, Drüsenanschwellung, Urethritis; *d)* 2·5—10procentiger Alumnolspiritus zur Nachbehandlung von Ekzem, Sykosis, Favus, Psoriasis des Kopfes und Gesichtes; *e)* $2^1/_2$—5-, 10- und 20procentige Alumnollanolinsalbe bei den eben erwähnten Processen, auch bei Urethritis infectiosa. Ferner wird es in Form von Firnissen, von Guttaperchapflastermull bei Ekzem, Erythema exsudativum, Prurigo, Lupus und von 1—10procentigen Alumnolgelatinestäbchen bei Entzündungen des Cervix uteri und in Fistelgängen angewendet. Perifolliculäre kirschkerngrosse Entzündungen schwanden nach subcutaner Injection von 0·5 Grm. einer 1procentigen Alumnollösung. *Chotzen* rühmte das Alumnol in 1—2procentiger Lösung als geradezu specifisch wirkend bei Gonorrhoe. Nach 3—4mal täglicher Injection von 6 Ccm. obiger Lösung sollten Gonokokken in 3—6 Tagen vollkommen verschwunden sein. Diese Angaben wurden jedoch von *Casper* und *Samter* nicht bestätigt ge-

funden. Während *Chotzen* die Wirkung des Alumnols bei dem gonorrhoischen Processe darauf zurückführte, dass das Mittel nicht nur auf die Oberfläche des betroffenen Gewebes, sondern auch in die Tiefe wirkt, berichtet *Casper*, dass das Alumnol den Gehalt an Gonokokken nur in einigen Fällen von acuter Gonorrhoe, bei chronischer Gonorrhoe aber kaum verminderte und in der Harnröhre nur eine oberflächlich abhäutende Wirkung zeigt; bei chronischer Urethritis trat fast ausnahmslos Steigerung der Secretion ein. Er bestätigt jedoch, dass das Alumnol völlig schmerzlos ist und keine Blasenreizung hervorruft.

4. In der otiatrischen Praxis wirkte es bei Otitis purulenta, theils als Pulver, theils als Lösung applicirt, günstig. Bei Nasen-, Rachen-, Kehlkopferkrankungen wurde das Mittel in grösserem Massstabe von *A. Stipanics* versucht. Die Schleimhaut der Nase zeigt sich dem Alumnol gegenüber sehr empfindlich; schon nach Auswaschung mit 1procentiger Lösung stellen sich Reizerscheinungen, Brennen, reichliche wässerige Secretion, Verstopfung der Nase und Kopfschmerzen ein. Bei Rhinitis chronica waren Douchen von $^1/_2$—1procentiger wässeriger Lösung, Pinselung mit 1—5procentiger wässeriger Glycerinlösung, Insufflation mit 10—20procentigem Alumnolamylum von guter Wirkung. Die Staubmischungen und Glycerinlösungen werden besser vertragen, weil der bewirkte Contact weniger intensiv ist. Bei Ozaena simplex, bei retronasalem Katarrh, Rhinitis hypertrophica wirkten Auswaschungen günstig. Gegen Tonsillitis und Pharyngitis catarrhalis leistet das Alumnol in Form des Gurgelwassers gute Dienste. Bei chronischer Pharyngitis werden 10—20procentige Pinselungen ganz gut vertragen. Bei acutem Katarrh des Larynx wirkten $^1/_2$- bis 1procentige Einathmungen, öfters wiederholt, geradezu überraschend günstig, der Spiegel zeigte Verflachung und Blässe der gedunsenen Schleimhaut. Auch die styptische Wirkung des Alumnols wird betont; 1procentige Nasenausspülungen brachten Blutungen nach wenigen Secunden zum Stillstande, wo selbst die einfache Tamponade nur von vorübergehender Wirkung war.

Spengler versuchte in Fällen von Laryngitis acuta gravis tägliche Pinselungen mit 5 Procent Alumnollösung. Dabei zeigte sich die Besserung in den meisten Fällen sehr allmälig, nur in einem Falle mit völliger Aphonie und deutlichen Epitheltrübungen an den Stimmbändern trat sehr rasche Besserung auf.

Trotz des billigen Preises hat sich das Alumnol bis jetzt nur wenig eingebürgert. Es hat eben den zu grossen Leistungen, die ihm zugedacht waren, nur zum Theil entsprochen.

Anwendung und Dosirung s. oben.

Rp.	Alumnol.	10·0
	Lanolin. anhydric.	50·0
	Paraffin. liquid.	35·0
	Ceresin	5·0
	Alumnol-Lanolinsalbe.	

Rp.	Alumnol.	7·5
	Lanolin	100·0
	Aq. dest.	
	Glycerin	aa. 25·0
	Bei Gonorrhoe des Weibes. *Asch.*	

Rp.	Alumnol.	18·0
	Ol. Ricini	20·0
	Collod.	160·0
	Ricinusöl-Collodium.	

Rp.	Alumnol.	0·5—1·0
	Aq. dest.	1·5—1·0
	Glycerin	3·0
	Ungt. Lanolin.	15·0
	Bei Ulcus molle und exulcerirten Erosionen.	

Literatur: *N. Heintz* u. *A. Liebrecht*, Alumnol, ein neues Adstringo-Antisepticum. Berliner klin. Wochenschr. 1892, 46. — *Chotzen*, Alumnol, ein neues Mittel gegen Hautkrankheiten und Gonorrhoe. Berliner klin. Wochenschr. 1892, 48. — *Wolffberg*, Zur Prophylaxis des Augentrippers der Erwachsenen und zur Therapie der Blennorrhoea neonatorum. Therap. Monatsh. 1892, 12. — Dr. *Leopold Casper*, Ueber die Wirkung des Alumnols auf die Gonorrhoe und einige andere Erkrankungen des Tractus urogenitalis. Berliner klin. Wochenschrift. 1893, Nr. 13. — Dr. *E. Samter*, Ist das Alumnol ein Specificum gegen Gonorrhoe? Berliner klin. Wochenschr. 1893, Nr. 13. — *A. Stipanics*, Alumnol bei den katarrhalischen Erkrankungen der oberen Luftwege. Pester med.-chir. Presse. 1893, 37. — *Akontz*, Alumnol in der Gynäkologie. Gyógyászat. 1893, Nr. 12; Wiener med. Presse. 1893, pag. 690. — *Spengler*, Münchner med. Wochenschr. 1893, pag. 243.

Chrysarobin, $C_{30}H_{26}O_7$.

Chrysarobinum Ph. Germ.

Die Drogue, aus welcher das Chrysarobin gewonnen wird, das Goa Powder, wurde von *Da Silva Lima* 1876 als ein in den Tropen gegen Herpes tonsurans erfolgreich angewandtes Mittel gerühmt. Nachdem *Attfield* aus der Drogue das Chrysarobin darstellte, wurde dieses von *Balmanno Squire* 1877 als Heilmittel gegen Psoriasis empfohlen, bald darauf wurde die antipsoriatische Wirkung des Chrysarobins von *Kaposi* u. A. bestätigt; zugleich wurden auch die üblen Nebenwirkungen des Mittels erkannt, welche dessen Gebrauch nur unter bestimmten Cautelen gestatten.

Das Chrysarobin bildet zu ungefähr 80 Procent den wirksamen Bestandtheil einer aus Indien oder Brasilien stammenden Drogue, welche unter dem Namen Arraroba, Bahia- oder Goa-Pulver in Form einer leicht zerreiblichen Masse von ockergelber Farbe in den Handel gebracht wird. Aus dem Goa Powder extrahirte *Attfield* im Jahre 1875 mit kochendem Benzol einen Körper, welchen er identisch mit der in der Rhabarberwurzel vorkommenden Chrysophansäure hielt und welchem er den zuerst von *Kemp* für die gelbe Substanz des Arrarobapulvers gebrauchten Namen Chrysarobin gab. Nach den Untersuchungen von *Liebermann* und *Seidler* ist das Chrysarobin jedoch keine Chrysophansäure, sondern ein natürlich vorkommendes Reductionsproduct derselben (somit der Antrachinonreihe), welches in alkalischer Lösung an der Luft rasch zu Chrysophansäure oxydirt wird.

Den Unterschied zwischen Chrysarobin und Chrysophansäure zeigen folgende Reactionen: Während sich Chrysophansäure schon in der Kälte leicht in Ammoniak und in verdünntem Kali mit rother Farbe löst, bleibt das Chrysarobin in kaltem Ammoniak ungelöst, in kaltem verdünnten Alkali löst es sich unvollkommen, erst beim Erwärmen geht es vollständig in Lösung.

Die Lösung ist jedoch gelb und zeigt namentlich in verdünnter Lösung grüne Fluorescenz; kurzes Schütteln dieser Lösung mit Luft verwandelt die gelbe Farbe in eine rothe — Bildung von Chrysophansäure, $C_{30}H_{26}O_7 + 4O = 2C_{15}H_{10}O_4 + 3H_2O$. Chrysophansäure löst sich in concentrirter Schwefelsäure mit rother, Chrysarobin mit gelber Farbe. Beim Glühen mit Zinkstaub liefern beide Körper Methylanthracen und beim Erwärmen mit Salpetersäure gehen beide in Tetranitrochrysophansäure über.

Man gewinnt das Chrysarobin aus dem Arrarobapulver durch Erschöpfen dieses im Extractionsapparat mit kochendem Benzol, bis letzteres ungefärbt abläuft. Aus der braunen Lösung scheidet sich ein blassgelbes, warzig krystallinisches Pulver ab, welches durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus kochendem Benzol oder Eisessig gereinigt wird. Aus ersterem krystallisirt es warzenförmig, aus letzterem in hellgelben Blättchen und Nadeln. Trocken stellt das Chrysarobin ein fast amorph aussehendes, beim Reiben stark elektrisches Pulver dar. Es ist in Benzol, Eisessig und Chloroform ziemlich leicht, schwerer in Alkohol und Aether löslich. Die Lösung in Kalilauge wird bei der Berührung mit Luft roth gefärbt.

Mit 2000 Th. Wasser gekocht, gibt es, ohne sich völlig zu lösen, ein schwach braunröthlich gefärbtes Filtrat, welches Lackmuspapier nicht verändert und durch Eisenchloridlösung nicht gefärbt wird. Streut man 1 Mgrm. des Pulvers auf einen Tropfen rauchender Salpetersäure, so erhält man eine rothe Lösung, welche sich, in dünner Schichte mit Ammoniak betupft, violett färbt. Die Ph. Germ. gestattet einen sehr geringen unlöslichen Rückstand beim Auflösen einer Probe in 150 Th. heissen Weingeistes.

Bezüglich der physiologischen Wirkung des Chrysarobins fand *Thompson*, dass dasselbe in Pillenform oder in Wasser vertheilt, bei Kindern und bei Erwachsenen schon in Gaben von 0·35, beziehungsweise 0·9 als Emeticum und Drasticum wirkte, wobei das Erbrechen zuerst auftrat.

Lewin und *Rosenthal* gaben Chrysarobin mit Brotkrumen zu Pillen geformt innerlich und konnten bald darauf als Product der im Organismus stattfindenden Oxydation des Chrysarobins die Chrysophansäure im Harn und Koth nachweisen. Am 5. Tage nach der Application, als im Ganzen 1·45 Chrysarobin einverleibt worden waren, enthielt der Harn Eiweiss und Blut. Die Ausscheidung der Chrysophansäure im Harn dauerte noch 9 Tage nach der letzten Darreichung des Chrysarobins fort, ein Theil desselben ging unverändert in den Harn über; dabei konnten sie die reizende Eigenschaft des Mittels auf die Schleimhäute des Intestinaltractes constatiren. Auch bei den Versuchen, die ich im Jahre 1878 in Wien am Hunde ausführte, war nach Einfuhr von 1 Grm. pro die in Form von Brotpillen Erbrechen und Durchfall vorhanden, Eiweiss im Harn, der Harn färbte sich mit Kalilauge dunkelroth.

Lewin und *Rosenthal* haben überdies Kaninchen die Bauchfläche rasirt und daselbst Chrysarobinsalbe 1:15 mittelst Borstenpinsel aufgestrichen und die so behandelte Fläche mit einem impermeablen Stoff verbunden. Es ergab sich hierbei, dass das Chrysarobin bei äusserlicher Anwendung durch die gesunde Haut resorbirt und zum Theil als Chrysophansäure, zum Theil als Chrysarobin im Harn ausgeschieden wird.

Auch beim Menschen wird das Chrysarobin bei jeder Art der Application resorbirt und zum Theil als solches, zum Theil als Chrysophansäure ausgeschieden.

Die therapeutische Bedeutung des Chrysarobins wird hauptsächlich durch dessen rasche Heilwirkung bei Poriasis, selbst gegen veraltete Formen, bedingt. Uebereinstimmend rühmen die Dermatologen die Fähigkeit des Chrysarobins, die psoriatischen Plaques rascher wie jedes andere bisher benützte Mittel zum Schwinden, ferner die der Schuppenbildung zu Grunde liegende hyperämische Schwellung und Entzündung der Haut zur Rückbildung zu bringen. Auf wunde, blutende Stellen applicirt, verursacht es keine Schmerzen, ausserdem erhält es die Haut geschmeidig, so dass Bäder entbehrt werden können. Während *Neumann* das Chrysarobin hauptsächlich für die Anfangsformen der Psoriasis geeignet findet, will *Kaposi* sie gerade bei diesen nicht anwenden, sondern bei Fällen von Psoriasis circumscripta und dispersa; wegen der reizenden Eigenschaften des Mittels darf die Psoriasis universalis nur streckenweise damit behandelt werden. *Behrend*, der ebenfalls die prompte Wirkung des Mittels bei Psoriasis anerkennt, macht aufmerksam, dass Recidiven regelmässig und in vielen Fällen viel früher als nach anderen Curen eintreten, auch schien ihm, dass das Mittel bei Recidiven viel langsamer wirke, als bei der ersten Application.

Den günstigen Wirkungen des Chrysarobins stehen als üble Nebenwirkungen gegenüber zunächst die Missfärbung der Epidermidalgebilde, der gesunden Haut und der Leibwäsche. Die gelbe Farbe des Chysarobins wird nämlich unter Einwirkung der durch Zersetzung alkalisch reagirenden Hautsecrete in roth, später in dunkelviolett und braunroth umgewandelt, so dass die damit bestrichenen Hautstellen alle

möglichen Nuancen und Uebergänge dieser Farben zeigen, die gesunde Haut zeigt die Farbe der indianischen Rothhäute, Nägel und Haare werden rothbraun. Von grösserer Bedeutung sind jedoch die Reizerscheinungen, welche bei einzelnen Individuen, besonders bei Kindern, an den nicht psoriatischen, also gesunden Hautstrecken, in Form von ausgedehnten Erythemen, selbst Ekzemen, auch als Akne oder Furunkelbildung auftreten. Oft breitet sich eine intensive Dermatitis über den ganzen Körper aus, welche unter heftigem Jucken, Fieber mehrere Wochen zur Heilung bedarf. Insbesondere kommt es leicht im Gesichte zu Oedem und zu Conjunctivitis an den Augen. Am stärksten ist jedoch die entzündliche Reaction an der behaarten Kopfhaut, auch an den Genitalien entwickelt sich leicht acutes Ekzem. Noch bedenklicher werden diese Erscheinungen in Bezug auf die Erfahrung, dass die Haut eines Psoriatischen auf solche Reize oft mit dem Auftreten einer acuten Psoriasiseruption reagirt, so dass eine discrete Psoriasis schliesslich durch die Chrysarobinsalbe in eine Psoriasis universalis überführt erscheint. Auch wurde das Auftreten von Conjunctivitis beobachtet, ohne dass das Chrysarobin im Gesichte verwendet worden war.

Nach *A. Trousseau* wird diese Conjunctivitis durch Resorption des Medicamentes hervorgerufen. Dies ergibt sich daraus, dass sie stets doppelseitig ist, und dass die durch Einbringen von Chrysarobin in den Conjunctivalsack experimentell hervorgerufene Conjunctivitis, im Gegensatz zu jener, mit reichlicher Secretion einhergeht.

Es soll daher das Chrysarobin im Gesichte und an der behaarten Kopfhaut überhaupt nicht angewendet werden. Nach *Kaposi* verhütet man eine ausgedehnte Reizung der Haut, wenn man die Chrysarobinsalbe sofort entfernt, sobald um die einzelnen Plaques rothe Halones auftreten, und dieselbe erst nach dem Schwinden der Röthe wieder anwendet. Nach *Unna* begegnet man den Reizungserscheinungen der Haut prophylaktisch und curativ am besten durch tägliche Schwefelbäder. Ausser den geschilderten Reizungserscheinungen wurden selbst bei äusserer Anwendung auch Symptome allgemeiner Vergiftung beobachtet, und zwar Nierenreizung, Albuminurie, Hämaturie, Verdauungsstörungen, Erbrechen, Herzklopfen. Man wird daher zweckmässig in allen Fällen vor

jeder ausgedehnten Anwendung des Chrysarobins einen Vorversuch auf circumscripter Stelle und mit einer schwachen Dosis anstellen.

Nach mehrjährigen Erfahrungen behandelt *A. Neisser* die Psoriasis mit Chrysarobin unter Einhaltung der folgenden Cautelen. Da das frühe und starke Auftreten einer entzündlichen Reaction zum Theil vom Individuum, zum Theil von der betreffenden Hautstelle abhängig ist, so folgt daraus, dass man einerseits die Individualität sorgfältig beachten, andererseits Körperstellen mit zarter Haut nicht mit Chrysarobin behandeln darf, und durch Verbände sorgen müsse, dass sich die Kranken nicht etwa während des Schlafes in die Augen reiben. Die Application muss möglichst auf die kranken Partien beschränkt bleiben; dies kann geschehen durch Anwendung in Salbenform in Combination mit zweckmässigen Verbänden *(Chrysarobin, Ung. simpl. aa; Chrysarobin und Vaselin oder Lanolin 1:2)*, oder durch Medication in Seifen- oder Pflastermullform, oder endlich durch Suspension des Mittels in Traumaticin. Am wirksamsten bleibt jedoch immer die Salbe. Sehr vortheilhaft sind während der Behandlung Bäder und Schwitzcuren.

Der gewöhnliche Gang einer Psoriasisbehandlung ist nach *A. Neisser* folgender: Begonnen wird mit einem mehrtägigen Cyklus von protrahirten Bädern und Seifenwaschungen (eventuell mit Zusatz von Sol. Vlemingkx) und nachträglichen Einreibungen einer 5—10procentigen Salicylsäuresalbe; diese Behandlung wird bei frischen Formen so lange fortgesetzt, als noch immer neue Eruptionen zu bemerken sind; inveterirte Formen werden durch längere Zeit auf diese Weise für die Chrysarobinbehandlung vorbereitet. Jetzt wird bei sehr reichlichem Auftreten der Eruption eine 5—10—20procentige Chrysarobinsalbe eingerieben; bei vereinzelten Herden 10procentiges Chrysarobin-Traumaticin eingepinselt. Für zarte Hautstellen verwendet *Neisser* weisse Präcipitatsalbe 1:15.

Das Chrysarobin wurde ferner wirksam gefunden bei Herpes tonsurans des Stammes und der Extremitäten *(Radcliffe Crocker, W. G. Smith)*, bei Pityriasis versicolor und bei Eczema marginatum *(J. Neumann* und *Kaposi)*. Bei totaler und partieller Alopecie wendet *Leistikow* eine 5—10procentige Chrysarobinsalbe an; noch zweckmässiger erwies sich ihm ein Salbenstift, der wie Pomade auf die erkrankte Stelle eingerieben wird. Der Salbenstift wird hergestellt: Rp. *Chrysarobini 30·0, Colophon. 5·0, Cer. flav. 35·0, Ol. oliv. 30·0.* M. f. Stilus unguinosus. Tritt eine Chrysarobindermatitis ein, so wird eine Zinksalbe angewendet. Bei allen mykotischen Hautleiden findet *v. Hebra* jun. das Chrysarobin als Aetherspray (1—5 Procent) von bester Wirkung; die kranken Theile werden jeden Tag vom Arzte selbst besprüht, bis sich Hautröthung in der Umgebung einstellt.

Bei Lupus erythematosus, welcher zumeist im Gesicht auftritt, wird man das Chrysarobin erst dann anwenden, wenn andere Mittel versagen *(Neumann)*. Es bringt die Knoten bei Lupus hypertrophicus zur Resorption und begünstigt auch das Schmelzen der knotigen und diffusen Infiltrate bei Lepra *(Campana)*. Einen hartnäckigen Fall von Acne indurata im Gesichte (!) brachte *Macdonell* nach 7wöchentlicher Application einer Salbe 1 : 30, anfangs jeden 2. Tag, später täglich, zur Heilung, nach 6 Monaten waren die Efflorescenzen noch nicht wiedergekehrt.

Die bei der Behandlung mit Chrysarobin auftretende Missfärbung der Haut lässt sich durch Waschen mit Benzin beseitigen.

Anwendung. 5—10procentige Chrysarobinsalben sind nur bei örtlich beschränktem Leiden zu verwenden, bei einer ausgebreiteten Psoriasis kann man mittelst Salben jedoch die Application nicht so begrenzen, wie es die immer vorhandene Gefahr einer Chrysarobindermatitis verlangt. Deshalb sind die Firnisse hier am zweckmässigsten, von denen das Chrysarobintraumaticin am meisten gebraucht wird. Damit bepinselt man jeden Flecken, worauf sich ein zartes Häutchen bildet, das auch wenig abfärbt, ein wegen der Wäsche nicht zu unterschätzender Vortheil. Chrysarobinpflaster und Chrysarobinseife (besonders geeignet als Glycerinum saponatum) sind verwendbar.

Rp. Chrysarobin 1·0—2·0
Ung. Paraff. 20·0
M. f. unguent.
Bei Psoriasis.

Rp. Chrysarobin 0·5—1·0—2·0
Adip. suill. 1·0
Lanolin 8·0
M. f. unguent.
Bei Psoriasis.

Rp. Chrysarobin 2·0
Traumaticin 20·0
Bei Psoriasis.

Rp. Chrysarobin 1·0
Ol. Cadini 4·0
Collod. 20·0
Bei Eczema verrucosum.

Rp. Chrysarobin 1·0
Bernsteinlack 20·0
Bei Psoriasis.

Rp. Chrysarobin
Ichthyol. aa. 5·0
Acid. salicyl. 2·0
Vaselin q. s. ad 100·0
Bei Herpes tonsurans capitis.

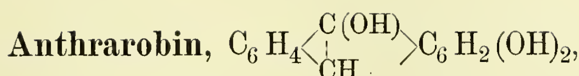
Wegen der nahen Beziehungen des Chrysarobins mit der Chrysophansäure wurde letztere ebenfalls bei Hautkrankheiten, und zwar sowohl innerlich als äusserlich versucht.

Namentlich *Napier* und *Stocquart* berichten von günstigen Erfolgen nach internem Gebrauch der Chrysophansäure in Pillenform oder in wässeriger Lösung oder in Form der subcutanen

Injection dieser letzteren bei Akne, Ekzem, Pityriasis, Psoriasis und Urticaria. Es wurden Kindern 10 Mgrm. pro die, Erwachsenen 30 Mgrm. per os gegeben; doch traten sehr rasch gastrische Störungen, Herzklopfen, Schwindel, Erbrechen und Fröste auf. Zur subcutanen Injection dienten 1—10 Mgrm. Säure pro dosi, in den meisten Fällen trat Zellgewebseiterung ein.

Dérobert und *Belan* empfehlen die äusserliche Anwendung einer Auflösung der Chrysophansäure in Traumaticin.

Literatur: *C. Liebermann* und *P. Seidler,* Ueber Chrysarobin und die angebliche Chrysarobinsäure im Goapulver. Berichte d. deutschen chem. Gesellsch. Berlin 1878, pag. 1605; Annal. d. Chem. 1882, pag. 29. — *Gustav Behrend,* Zur Therapie der Hautkrankheiten. *Schmidt's* med. Jahrb. CXCII, pag. 25. — *S. Lewin* u. *O. Rosenthal,* Das Verhalten des Chrysarobins bei äusserlicher und innerlicher Anwendung. *Virchow's* Archiv. LXXXV. — *A. Jarisch,* Chrysarobin, Pyrogallussäure, Naphtol. Zeitschr. f. Therap. 1883, Heft 1 u. 2. — *F. J. Pick,* Die therapeutische Verwendung arzneihältiger Gelatine bei Hautkrankheiten. Monatsschr. f. prakt. Dermat. II, 2. — *P. G. Unna,* Chrysarobin und Pyrogallussäure. Monatschr. f. prakt. Dermat. 1883. — *Stocquart,* L'acide chrysophanique administré par les voies stomacale et hypodermique dans le traitement des maladies de la peau. Annal. de dermat. et de syph. 1884, 1. — *A. Trousseau,* La conjunctivite chrysophanique. Annal. de dermat. et de syph. 1886, pag. 275. — *A. Neisser,* Ueber Psoriasis-Therapie nebst Bemerkungen über die Verwendbarkeit des Chrysarobins. Zeitsehr. f. d. ärztl. Landpraxis. 1894, Nr. 1 u. 2. — *Leistikow,* Die Behandlung der Alopecie mit Chrysarobin. Allg. med. Central-Ztg. 1894, Nr. 23.

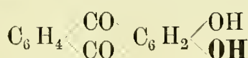


Anthrarobin, $C_6H_4\langle C(OH), CH \rangle C_6H_2(OH)_2$,

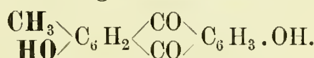
Dioxyanthranol, Leuko-Alizarin.

Wie pag. 318 erörtert wurde, beruht die Heilwirkung des Chrysarobins auf dessen reducirenden Eigenschaften. Dies vorausgesetzt, fand es *C. Liebermann* angesichts der nahen Verwandtschaft der Chrysophansäure mit dem Alizarin wahrscheinlich, dass ein Reductionsproduct des Alizarins, das Anthrarobin, sich therapeutisch in der gleichen Richtung und vielleicht mit besserem Erfolge verwerthen lasse, als das durch Reduction der Chrysophansäure entstehende und im Goapulver natürlich vorkommende Chrysarobin.

Die Chrysophansäure und das ihm nahestehende Alizarin unterscheiden sich von einander dadurch, dass die Chrysophansäure eine Methyl-(CH_3) Gruppe mehr enthält, als das Alizarin, ferner durch die verschiedene Stellung, welche die beiden Hydroxyl-(OH)-Gruppen in dem Molekül der Verbindungen einnehmen.

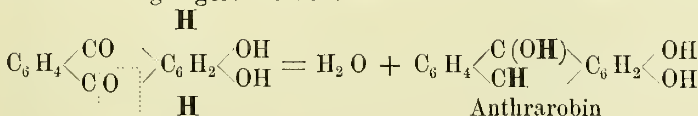


Alizarin (Dioxyanthrachinon)



Chrysophansäure

Das Anthrarobin wurde von *Liebermann* durch Einwirkung von freiem Wasserstoff in ammoniakalischer Lösung (aus Zink und Ammoniak) dargestellt, wobei 4 Atome Wasserstoff in der Weise zur Einwirkung gelangen, dass 1 Molekül Wasser abgespalten wird und 2 Atome Wasserstoff an der im Schema ersichtlichen Stelle angelagert werden:





Alizarin

Anthrarobin

Man löst zu diesem Zwecke käufliches Alizarin in Ammoniak, erwärmt die entstandene violette Lösung zum Sieden, trägt in dieselbe allmälig Zinkstaub ein und erhitzt so lange, bis die violette Färbung in eine gelbe übergegangen ist. Die Lösung filtrirt man in ein grösseres Gefäss mit Wasser, welches genügend Salzsäure enthält, um das ganze Filtrat zu neutralisiren. Dabei schadet ein Ueberschuss von Salzsäure nicht. Der in der sauren Flüssigkeit entstandene Niederschlag wird bis zum Verschwinden der sauren Reaction gewaschen, an Thonfiltern abgesaugt und schliesslich bei 100° C. getrocknet. Da das käufliche Alizarin kein ganz einheitlicher Körper ist, sondern noch verwandte chemische Stoffe enthält, so sind auch im Anthrarobin noch andere Verbindungen enthalten, die jedoch, als diesem sehr ähnlich constituirt, weiter nicht in Betracht kommen.

Das käufliche Anthrarobin bildet ein gelblichweisses, in Wasser unlösliches, in 10 Th. Glycerin bei etwa 100° C. lösliches, ferner in 10 Th. kaltem und 5 Th. warmem Alkohol, in verdünnten wässerigen Alkalien, auch in wässeriger Boraxlösung lösliches Pulver.

Die alkalischen Lösungen absorbiren reichlichen Sauerstoff, wobei die ursprünglich braungefärbte Lösung ihre Farbe durch Grün in Blau und schliesslich in Violett verändert, indem sich dabei wieder Alizarin zurückbildet. In Benzol und Chloroform ist das Anthrarobin schwer löslich. Alkoholische Lösungen bereitet man am besten durch Erwärmen; doch ist zu langes Kochen zu vermeiden, da sich das Anthrarobin alsdann zersetzen könnte. Die alkoholische Lösung lässt sich mit Glycerin verdünnen, ohne dass sich Anthrarobin abscheidet.

Prüfung. Man prüft auf Reinheit durch Veraschen, wobei das Anthrarobin höchstens 1—2 Procent feuerbeständigen Rückstand hinterlassen darf. 0·1 Grm. Anthrarobin löse sich in 1 Ccm. Natronlauge mit gelber Farbe klar auf; durch Einblasen von Luft gehe die Färbung in Violett über.

Nach den Versuchen von *Th. Weyl* ist das Anthrarobin bei äusserlicher und bei innerlicher Anwendung für Hunde unschädlich, bei äusserlicher Anwendung ist dies auch für den Menschen giltig. Der nach Einpinselung der alkoholischen Lösung gelassene Harn enthält unverändertes Anthrarobin, vielleicht auch Alizarin. Zum Nachweise des Anthrarobins wird der Harn mit Salzsäure angesäuert, mit Aether geschüttelt, der ätherische Auszug mit Natronlauge geschüttelt. Die Natronlauge färbt sich zuerst gelb, dann sehr schnell violett, indem das Anthrarobin in Alizarin übergeht. Einen Vorzug des Mittels sollte auch dessen geringer Preis bilden.

Das Anthrarobin wurde von *G. Behrend* für alle jene Hautaffectionen empfohlen, bei denen Chrysarobin und Pyrogallussäure angezeigt sind; also bei Psoriasis, Herpes ton-

surans, Erythrasma, Pityriasis versicolor, Eczema marginatum. Das Mittel wirkt im Allgemeinen schwächer wie das Chrysarobin, so dass die Behandlung dadurch etwas verlängert wird, jedoch fehlen die lästigen Nebenwirkungen, welche letzteres erzeugt, so dass das Anthrarobin auch am Gesicht und an den Genitalien Anwendung finden kann. Vor der Pyrogallussäure hat es den Vorzug, dass es local intensiver wirkt und dabei unschädlich für den Gesammtorganismus ist. Die Wirkung des Anthrarobins wird durch vorheriges Einreiben der Applicationsstelle mit Schmierseife oder Spir. saponat. kalin. wesentlich verstärkt.

Dem gegenüber spricht *Köbner* dem Anthrarobin jeden Werth ab; es wirke ungleich langsamer als Chrysarobin und stehe selbst der Pyrogallussäure entschieden nach, indem bei der Psoriasis die Schuppen massenhaft nachwachsen. Die Reizlosigkeit des Mittels ist nur eine relative, 10—20procentige Tincturen und Salben verursachten bei jugendlichen Individuen lästiges Brennen, die Epidermis wurde in einem Falle wie nach einem Vesicans abgestossen. Die Wäsche wird durch das Mittel violett gefärbt. Ein Patient, der sich mit dem Badewasser einmal den Kopf gewaschen hatte, bekam Nägel und Haare roth gefärbt. Auch *Fabry, Jarisch* und *Schwimmer* berichten über unbefriedigende Resultate.

Dosirung. In 10—20procentiger Salbe, Tinctur oder wässeriger Anthrarobin-Boraxlösung.

Rp.	Anthrarobini	10·0	Rp.	Anthrarobini	10·0
	Ol. oliv.	30·0		Alcohol.	90·0
	Lanolini	60·0		Solve.	
	M. f. ungt.			10procentige Alkohol-Tinctur.	
	10procentige Salbe.				

Rp.	Anthrarobini	10·0
	Boracis	8·0
	Aq. dest.	80·0

Literatur: *G. Behrend,* Das Anthrarobin. Ein neues Heilmittel bei Hautkrankheiten. Therap. Monatsh. 1888, pag. 101. — *C. Liebermann,* Ueber Anthrarobin. Therap. Monatsh. 1888, pag. 145. — *Pick,* Ueber therapeutische Wirkung des Anthrarobins. Wiener med. Presse. 1888, Nr. 23. — *Köbner,* Dermatologische Vereinigung zu Berlin. 3. Juli 1888. — *F. Weyl, Pflüger's* Archiv. XLIII, pag. 367.

Piperazin, $C_2H_4\langle{NH \atop NH}\rangle C_2H_4$, Diäthylendiamin.

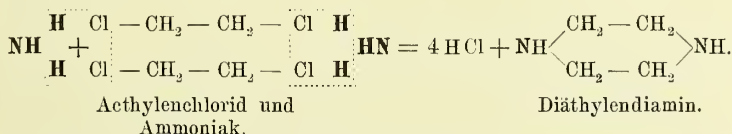
Piperazinum, Aethylenimin, Piperazidin (Spermin).

Trotz aller Skepsis, mit welcher die Berichte von *Brown-Séquard* über die allgemein stimulirende Wirkung des Hodensaftes junger Thiere aufgenommen wurde, haben zahlreiche Aerzte Injectionen dieses Saftes namentlich als eines das Nervensystem der Geschlechtssphäre erregenden Mittels versucht. Die örtlichen Reactionserscheinungen, welche der Injection dieses Saftes gewöhnlich folgten, führten zu dem Versuche, an Stelle des Hodensaftes das als wirksames Princip desselben angenommene Spermin zu benutzen.

Das Spermin, eine Base, deren phosphorsaures Salz identisch ist mit den sogenannten Spermakrystallen, welche unter der Benennung der *Charcot-Leyden*'schen, auch *Charcot-Neumann*'schen Krystalle, in einzelnen Fällen auch im Blute bei Leukämie vorkommen, überdies auch im Sputum von Individuen, die an asthmatischen Anfällen, an Bronchialkatarrh leiden, hat nach den Untersuchungen von *Schreiner* die empirische Zusammensetzung C_2H_5N und wird als *Schreiner*'sche Base bezeichnet. Bald darauf erhielten *Ladenburg* und *Abel* beim Erhitzen von salzsaurem Aethylendiamin eine geringe Menge von Aethylenimin, welches sie für identisch mit der *Schreiner*'schen Base hielten. In diesem Stadium hielt man also das angeblich wirksame Princip des Hodensaftes, die *Schreiner*'sche Base und das Aethylenimin, für wahrscheinlich identische Körper. Diese Base wurde von der chemischen Fabrik vorm. *E. Schering* als „synthetisches

Spermin“ in den Handel gebracht und Piperazin benannt. Da zeigte schliesslich *A. W. v. Hofmann*, dass die als Piperazin (Piperazidin) bezeichnete Base keineswegs identisch mit Aethylenimin sei, sondern dass dieser Körper Diäthylendiamin $(C_2H_4NH)_2$ ist. Nachdem überdies *W. Majert* und *Albrecht Schmidt* die Nichtidentität der *Schreiner*'schen Base mit Piperazin nachgewiesen haben, so sind also Piperazin, synthetisches Spermin und Aethylendiamin Benennungen für ein und dieselbe Substanz. Das Piperazin wurde durch Laboratoriumsversuche als eine Substanz erkannt, welche die Eigenschaft besitzt, die Harnsäure und harnsauren Concremente leichter als andere bisher zu diesem Zwecke angewendete Mittel zu lösen, und wurde dementsprechend therapeutisch versucht.

Für die synthetische Darstellung des Piperazins (Diäthylendiamin) sind mehrere Methoden bekannt. Schematisch entsteht das Diäthylendiamin durch Einwirkung von 2 Mol. Ammoniak auf 2 Mol. Aethylenchlorid oder Bromid.

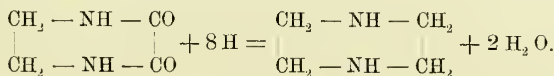


$$\begin{matrix} & \mathbf{H} & Cl-CH_2-CH_2-Cl & \mathbf{H} & \\ \mathbf{NH} & + & & & \mathbf{HN} \\ & \mathbf{H} & Cl-CH_2-CH_2-Cl & \mathbf{H} & \end{matrix} = 4\,HCl + NH\begin{matrix} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{matrix}NH.$$

Aethylenchlorid und Ammoniak. — Diäthylendiamin.

Diese Reaction verläuft jedoch nicht glatt, sondern es entsteht dabei stets ein Gemenge verschiedener Basen, ausser Diäthylendiamin auch noch Triäthylendiamin und Diäthylentriamin. Um aus diesem Gemenge das Piperazin abzuscheiden, versetzt man die Lösung der Salze der entstandenen Basen mit etwas mehr als der theoretischen Menge salpetrigsaurem Natron und erwärmt auf 60—70° C., wodurch sich Dinitrosopiperazin als eine in kaltem Wasser schwer lösliche, blätterige Krystallmasse abscheidet. Durch Behandeln mit concentrirten Säuren, Alkalien oder Reductionsmitteln wird das Dinitrosopiperazin in Piperazin übergeführt. Dieses wird in reinem Zustande aus seinen reinen Salzen durch Destillation mit Alkali abgeschieden.

Eine einfachere Darstellung des Piperazin besteht darin, dass man das Aethylenoxamid durch Zinkstaub und Natronlauge oder metallisches Natrium zu Aethylendiamin reducirt.



$$\begin{matrix} CH_2-NH-CO \\ | \qquad\qquad | \\ CH_2-NH-CO \end{matrix} + 8\,H = \begin{matrix} CH_2-NH-CH_2 \\ \\ CH_2-NH-CH_2 \end{matrix} + 2\,H_2O.$$

Das Piperazin — die freie Base — bildet farblose hygroskopische Krystalle, welche bei 104—107° C. schmelzen und bei

140° ohne Zersetzung sieden. Die wässerige Lösung bläut rothes Lackmuspapier nicht. Es zieht aus der Luft Wasser bis 55 Procent seines Gewichtes, ferner Kohlensäure an, wobei es in das kohlensaure Salz übergeht. Die Base ist schon bei gewöhnlicher Temperatur etwas flüchtig, bei Annäherung von Salzsäure entstehen demgemäss Nebel. Die beim Sieden entwickelten Dämpfe verdichten sich beim Erkalten zu langen Krystallnadeln, die sich in Wasser leicht lösen, in Alkohol etwas schwieriger. Die wässerige Lösung gibt mit den Alkaloidreagentien Niederschläge; charakteristisch ist das Verhalten der schwach salzsauren Lösung gegen Kaliumwismuthjodid, mit welchem dieselbe einen scharlachrothen krystallinischen Niederschlag gibt.

Prüfung auf Reinheit. Das Piperazin soll nach dem Trocknen über Aetzkalk den oben angegebenen Schmelzpunkt und Siedepunkt zeigen. Durch die Aufnahme von Wasser und Kohlensäure wird der Schmelzpunkt sehr stark beeinflusst. Die wässerige Lösung werde durch *Nessler*'sches Reagens weiss, nicht roth gefärbt (Ammoniaksalze). Nach dem Ansäuern mit Salpetersäure werde sie weder durch Silbernitrat (Chlor), noch durch Baryumnitrat (Schwefelsäure) verändert. Beim Erhitzen im Probirrohre sublimire Piperazin, ohne einen Rückstand zu hinterlassen (unorganische Verunreinigung) (*B. Fischer*).

Das salzsaure Salz, Piperazinum hydrochloricum krystallisirt in kleinen Nadeln, ist in Wasser sehr leicht löslich, die Lösung hat einen salmiakartigen Geschmack.

Im normalen Urin löst sich das Piperazin leicht; aus einem stark alkalischen Harn scheidet es sich nach kurzer Zeit als Phosphat aus. Um es im Harn nachzuweisen, versetzt man diesen mit etwas Sodalösung, filtrirt von dem beim Erwärmen sich bildenden Phosphatniederschlag ab, säuert das Filtrat mit Salzsäure an und filtrirt den sich durch Zusatz von Kaliumwismuthjodid bildenden, beim Erwärmen sich zusammenballenden Niederschlag wieder ab. Aus dem Filtrat, das mit einem Glasstab tüchtig umzurühren ist, fällt das unlösliche Doppelsalz von Piperazinwismuthjodid in purpurrothen Flocken aus.

Nach *van der Klip* erzeugten bei Kaninchen subcutane Injectionen von 0·5 und 1 Grm. Piperazin keine Vergiftungserscheinungen. Frösche starben nach Einspritzung von 25—50 Mgrm. des Mittels unter Erbrechen und allgemeiner Mattigkeit, auf welche zuweilen ein Excitationsstadium folgte. Merkwürdig ist die Eigenschaft des Mittels, die Abgabe von Sauerstoff von Seite des Oxyhämoglobins zu verhindern; diese ist noch bei einer Menge von 1:5000 gut zu bemerken. Auch ist es fähig, die Peptonisirung von Eiweiss zu verhindern und in $^1/_2$procentiger Lösung beinahe ganz aufzuheben.

Nach *W. A. Meisel's* Versuchen ist das Piperazin im Stande, das Auftreten von Uratablagerung bei den Vögeln zu ver-

hindern, und die bereits entstandenen zu lösen, während Lithium carbonicum, per os verabreicht, ferner borsaures und phosphorsaures Natron diese Wirkung nicht haben.

Nach Versuchen, welche *Bock* im Berliner pharmakologischen Institute an Thieren ausführte, kommt dem salzsauren Piperazin keine erregende Wirkung auf das Nervensystem zu; und so war die Rolle des Mittels als Ersatz des Hodensaftes bald ausgespielt. Hingegen ergab sich, dass das Piperazin die Eigenschaft hat, bei gewöhnlicher Temperatur grosse Mengen Harnsäure zu lösen, und zwar in wässeriger Lösung 12mal so viel als kohlensaures Lithion, in gleicher Weise mit Harnsäure behandelt, zu lösen vermag. Das sich bildende harnsaure Piperazin ist immer nur das neutrale, leicht lösliche Salz, welches in Wasser von 19° C. um mindestens 7mal leichter löslich ist, als das harnsaure Lithion. Andererseits beobachtete nach Mittheilungen der chemischen Fabrik auf Actien vorm. *E. Schering* ein französischer Arzt bei Versuchen an sich selbst eine bedeutende Abnahme der ausgeschiedenen Harnsäure und eine Zunahme der Harnstoffausscheidung. Daraufhin versuchten *W. Ebstein* und *Ch. Sprague* das Piperazin als ein harnsäurelösendes Mittel. Es ergab sich, dass unter dem täglichen Gebrauch von 2—3 Grm. Piperazin die totale Menge der täglichen Harnsäure keinesfalls um ein Drittel vermindert wird. Die grösste Differenz zwischen zwei parallelen Bestimmungen betrug nur 7·6 Procent der in 24 Stunden ausgeschiedenen Harnsäure; jedoch lehrte die Beobachtung mit Bestimmtheit, dass das Piperazin vom Menschen ohne jeden Nachtheil leicht vertragen wird und man immerhin darangehen könne, die harnsäurelösende Wirkung des Mittels zu studiren.

Zunächst waren es *Biesenthal* und *A. Schmidt*, welche auf Grund klinischer Versuche zu dem Resultate kamen, dass das Piperazin in seiner Fähigkeit, Harnsäure und harnsaure Concremente zu lösen, alle bisher bekannten Mittel übertrifft, dass es vom Magen aus leicht resorbirt wird und den Organismus unzersetzt passirt; auf diese Weise wirkt es im Organismus überall lösend, wo es mit Harnsäure und harnsauren Concrementen, auch mit in Lösung befindlichen harnsauren Salzen in Berührung kommt und befördert dadurch die Ausscheidung der Harnsäure. Sie empfahlen daher das Piperazin in der täglichen Gabe von 1 Grm. auf 500 Th. Wasser zum curgemässen Gebrauch bei harnsaurer Diathese und gegen Harnsäureconcremente. In 1—2procentiger Lösung soll es zur Ausspülung und damit zur allmäligen Lösung von harnsauren Blasensteinen verwendet werden, in

10procentiger Lösung soll es direct in die Gichttophi injicirt werden; in 1procentiger spirituöser Lösung soll es in Form *Priessnitz*'scher Umschläge, auf gichtische Anschwellungen applicirt, die innere Anwendung des Piperazins unterstützen. Schliesslich wurde in Aussicht gestellt, dass das Piperazin, welches nicht nur die Harnsäure löse, sondern auch die zum Aufbau der Concremente dienende eiweissartige Substanz, auch Concremente, welche nicht ausschliesslich aus Harnsäure bestehen, zum allmäligen Zerfall bringen dürfte.

Zu gleichen Resultaten kam auch *Hermann Wittzack*, der es namentlich in einem Falle von Arthritis deformans einer 67jährigen Frau von überraschender Wirkung fand. Nach ihm sammelt das Piperazin die Harnsäure im Organismus und führt sie in gebundener Form in den Urin über. Gegenüber den Angaben von *Bohland, Mendelsohn, Levisohn* und *Mordhorst,* welche sämmtlich dem Piperazin die Fähigkeit, die Harnsäureausscheidung zu vermehren und Harnsäureconcremente zu lösen, absprechen, gibt er wohl zu, dass der piperazinhältige Harn nicht im Stande ist, bereits vorhandene harnsaure Concremente zu lösen; die Wirkung des Piperazins beruht nach ihm nur auf der theilweisen Verhinderung der Ausscheidbarkeit freier Harnsäure an bereits vorhandene Harnsäurekrystalle.

Nachdem die Versuche von *Mendelsohn* über die harnsäurelösende Wirkung des Piperazins ergaben, dass letzteres in wässeriger Lösung allerdings Harnsäure und bei längerer Einwirkung auch Uratsteine aufzulösen vermag, dass aber schon durch einen geringen Zusatz von Urin zur Piperazinlösung diese harnsäurelösende Wirkung bedeutend herabgesetzt und durch grössere Mengen Harn sogar gänzlich aufgehoben wird, nachdem ferner *John Gordon* zeigte, dass das Piperazin im Organismus zum grössten Theile oxydirt wird, so dass bei täglicher Aufnahme von 2·0 Grm. Piperazin in sauer reagirendem Urin nur 0·3 Grm. unoxydirtes Piperazin auffindbar waren, nachdem ferner in den Versuchen von *Bohland* die Abscheidbarkeit der sogenannten „freien Harnsäure“ beim Filtriren durch ein mit reiner Harnsäure beschicktes Filter vom Piperazin nicht aufgehoben wurde,

erlitt das Vertrauen in die therapeutische Wirksamkeit des Piperazins eine starke Erschütterung, und es stehen dermalen diejenigen, welche dem Piperazin eine durch dessen harnlösende Eigenschaft bedingte therapeutische Wirksamkeit zuerkennen, denjenigen, welche dem Mittel eine solche absprechen, in ihren Ansichten schroff gegenüber.

Nach *H. Hildebrandt* besitzt das Piperazin und auch dessen Salze die Eigenschaft, bei mit Phloridzin vergifteten Hunden die Zuckerausscheidung fast gänzlich zum Stillstand zu bringen. Auf Grund dieser Erfahrung behandelte Dr. *Heusner* einen Fall von schwerem Diabetes mit Piperazin (täglich 1—1·5 Grm. auf 3 Dosen vertheilt in wässeriger Lösung). Nach 14tägiger Anwendung des Piperazins sank die Zuckerausscheidung um 7—8 Procent auf 3·3 Procent. Auch das subjective Befinden des Patienten, sowie der Ernährungszustand hoben sich. Auf Grund dieser Beobachtung empfiehlt *Hildebrandt*, das Piperazin bei leichten Fällen von Diabetes zu versuchen.

Dosirung. Innerlich bei Gicht und Steinleiden täglich 1 Grm. in 500 Th. Wasser gelöst; bei Diabetes s. oben; als subcutane Injection 0·05—0·1 : 1·0 Aq. dest. in die Nähe der Gichtknochen. Nach *H. Wittzack* sind subcutane Injectionen von Piperazin selbst in kleinsten Dosen schmerzhaft und verursachen phlegmonöse Abscesse.

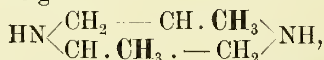
Zur Ausspülung der Blase in 1—2procentiger wässeriger Lösung. Zu Umschlägen in spirituöser Lösung, Piperazini puri 1·0—2·0, Spiritus vini 20·0, Aq. dest. 80·0.

Literatur: *W. Ebstein* und *Ch. Sprague*, Notiz, betreffend die therapeutische Anwendung des Piperazin. Aus der medicinischen Universitätsklinik in Göttingen. Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 14. — *W. Majert* und *Albrecht Schmidt*, Zur Kenntniss des Spermins, dessen Nichtidentität mit Piperazin, dem sogenannten Aethylenimin *Ladenburg's*. Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. Berlin 1891, pag 241. — Dr. *Biesenthal* und *Albr. Schmidt*, Piperazin bei Gicht und Steinleiden. Berliner klin. Wochenschr. 1891; Nr. 52 u. 53. — Dieselben, Klinisches über das Piperazin. Berliner klin. Wochenschr. 1892, Nr. 2. — Dr. *van der Klip* in Gröningen, Piperazin als harnsäurelösendes Mittel. Weekbl. van het Nederl. Indie; Tijdschr. voor Genesk. 1892, I, Nr. 14; Therap. Monatsh. 1892, pag. 425. — *W. Biesenthal*, Ueber das Piperazin. Erfahrungen bei Gicht und Nierensteinleiden. Berlin, Fischer 1892. — *Martin Mendelsohn*, Ueber Harnsäurelösung, insbesondere durch Piperazin. Berliner klin. Wochenschrift. 1892, Nr. 16. — *W. A. Meisels*, Experimente mit dem Piperazin und anderen uratlösenden Mitteln. Aus dem pharmakologischen Institut des Prof. *Bókai*-Budapest. Ungar. Arch. f. Med. 1893; Therap. Monatsh. 1893, pag. 235. —

H. Hildebrandt, Piperazin beim Diabetes mellitus. Der ärztl. Praktiker. 1893, Nr. 21. — *Hermann Wittzack* in Frankfurt, Harnsaure Diathese und Piperazin. Münchener med. Wochenschr. 1893, Nr. 28. — *John Gordon,* Ein Beitrag zur Kenntniss des Piperazin. The Brit. med. Journ. 22. Juni 1894; Therap. Monatsh. 1894, pag. 360. — *Th. Bohland,* Ueber das Piperazin als harnsäurelösendes Mittel. Aus der medicinischen Klinik in Bonn. Therap. Monatsh. 1894, pag. 200.

Lycetol, weinsaures Dimethylpiperazin, Dimethylpiperazinum tartaricum.

Die Farbenfabriken vorm. *Friedr. Bayer & Co.* in Elberfeld bringen unter dem Namen Lycetol das weinsaure Salz des Dimethylpiperazins in den Handel. Wie nachstehende Constitutionsformal des Dimethylpiperazins zeigt



ist dies ein Piperazin, in welchem je ein Wasserstoffatom zweier CH_2-Gruppen durch die Methylgruppe CH_3 ersetzt ist. Es soll ebenso wie das Piperazin die Harnsäure lösen und überdies die diuretische Wirkung der Weinsäure äussern; durch Umwandlung des weinsauren Salzes im Blute zu einem kohlensauren wird auch die Alkalescenz des Blutes gesteigert. Vor dem Piperazin zeichnet es sich durch den angenehmen Geschmack und durch das Fehlen jeglicher Hygroskopicität aus. Auch ist das Lycetol relativ billiger als das Piperazin. In wässeriger Lösung schmeckt das Lycetol angenehm säuerlich und bei Zusatz von etwas Zucker limonadeartig kühlend, ohne auf die Dauer Widerwillen zu erregen.

H. Wittzack, welcher das Lycetol bei 7 Fällen von harnsaurer Diathese, darunter 1 Fall von Arthritis deformans urica, versuchte, beobachtete bei Gebrauch desselben eine beträchtliche Vermehrung der Diurese bei gleichzeitiger Verminderung des specifischen Gewichtes des Harns. Die gichtischen Beschwerden wurden geringer, die typisch wiederkehrenden Gichtanfälle blieben aus, der Harngries nahm bei fortdauerndem Gebrauch des Mittels ab. Das Allgemeinbefinden wurde selbst bei längerem Gebrauch des Mittels nicht gestört. Auch eine Abnahme der Acidität des Urins, wie solche bei längerem Gebrauch von Piperazin eintritt, wurde nach Lycetol nicht constatirt.

Dosirung. Aehnlich wie bei Piperazin, 1—$1^1/_2$ Grm. täglich in Pulverform oder in Zuckerwasser, mindestens 14 Tage lang curmässig gebraucht. Zur subcutanen Injection soll das Lycetol nicht verwendet werden.

Literatur: Dr. *H. Wittzack,* Notiz über das Lycetol (Dimethylpiperazinum tartaricum), ein harnsäurelösendes Mittel. Allg. med. Central-Ztg. 1894, Nr. 7.

Argentamin, Aethylendiaminsilberphosphat.

Von der Thatsache ausgehend, dass das Argentum nitricum und auch die meisten anderen Antiseptica mit den Eiweisskörpern unlösliche Verbindungen eingehen, die an der Oberfläche liegen bleiben und auf die Krankheitserreger in den tieferen Gewebsschichten nicht mehr einwirken, somit deren antiseptische Wirkung nur zum Theil ausgenützt wird, gelangte die chemisch Fabrik auf Actien vorm. *E. Schering* zu dem Versuche, eine Silberlösung darzustellen, welche von diesem Uebelstande frei ist. Unter dem Namen Argentamin bringt nun die genannte Fabrik eine Auflösung von 10 Th. Silberphosphat in einer Lösung von 10 Th. Aethylendiamin $C_2H_4(NH_2)_2$ in 100 Th. Wasser in den Handel. Diese Lösung reagirt alkalisch und unterscheidet sich von einer wässerigen Höllensteinlösung dadurch, dass sie weder mit kochsalzhaltigen, noch mit eiweisshaltigen Flüssigkeiten Niederschläge gibt.

Die Versuche von *Jean Schäffer* ergaben, dass die durch Argentum nitricum in Kochsalzlösung, Hydrokelenflüssigkeit und Blutserum erzeugten Niederschläge durch Zusatz von Aethylendiamin aufgelöst werden; ebenso löst dieses Eiterkörperchen und Blutgerinnsel. Dass die Silberverbindung tiefer in das Gewebe eindringt als Argentum nitricum-Lösung, zeigte sich beim Einlegen von Leberstücken in gleich starken Lösungen beider Verbindungen und nach späterer Einwirkung von Schwefelammonium: Bei Argentum nitricum war der schwarzbraune Saum von Schwefelsilber kaum 1 Mm. breit, bei der Aethylendiaminverbindung dreifach breiter, mit zahlreichen Ausläufern in die Tiefe, auch am lebenden Gewebe liess sich die Tiefenwirkung darthun.

Die Desinfectionsversuche an Aufschwemmungen von Bacillus prodigiosus, pyocyaneus, Staphylococcus aureus, Diplococcus urethrae, Milzbrandbacillen und Sporen u. s. w. in Wasser, Nährbouillon und Blutserum ergaben eine bedeutende Ueberlegenheit des Aethylendiaminsilberphosphats als Desinficiens gegenüber einer gleich starken Lösung Argentum nitricum; Gonokokken waren in verdünntem menschlichen Blutserum von 37° C. von Aethylendiaminsilberphosphat nach $7^1/_2$ Minuten abgetödtet, von Argentum nitricum nach 10 Minuten, von Sublimat 1 : 10.000 nach 15 Minuten.

Die Giftigkeit des Mittels hängt vom Silbergehalte ab und ist bei den Concentrationen, in welchen es praktisch verwerthet wird, so gering, dass sie nicht in Betracht kommt. In schwacher Concentration wirkt auch das Argentamin, wie Silberlösungen überhaupt, gefässverengernd.

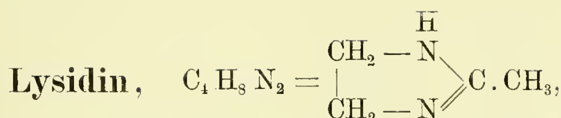
Therapeutisch versuchte *Schäffer* das Mittel auf der Klinik von Prof. *Neisser* gegen Gonorrhoe. Das Argentamin zeigte sich dabei wirksam, insofern es die Gonokokken aus

dem Harnröhrensecret auffallend schnell zum Verschwinden brachte und auch bei länger andauernden Gonorrhoen, die einer anderen Behandlung, auch mit Argentum nitricum, widerstanden, zur Heilung führte. Dabei ist jedoch zu bemerken, dass die durch das Mittel hervorgerufenen Reizerscheinungen, namentlich die Eitersecretion, meistens stärker sind, als nach Gebrauch von Argentum nitricum, worauf zweckmässig auch der Patient aufmerksam gemacht werde, damit dieser nicht in der Annahme, dass eine Verschlechterung der Krankheit durch das Mittel eingetreten sei, die Injectionen unterlasse. Auch wird empfohlen, bei starken Reizerscheinungen das Argentamin combinirt mit anderen entzündungswidrigen Adstringentien anzuwenden.

Dosirung. Aeusserlich: Injectionen bei Gonorrhoe: für die Urethra anterior in Lösungen von 1:5000—1:4000. Für die Urethra posterior 1:1000! Es werden wohl auch Lösungen von 1:500 noch vertragen, doch ist es zweckmässiger, die schwächere Lösung zu benützen.

Aethylendiaminkresol. Aus den eingangs erörterten Gründen stellte die vorm. *E. Schering*'sche Fabrik auch das Aethylendiaminkresol dar. Dasselbe löst sich im Wasser 1 : 1·8, gibt mit eiweisshaltigen Flüssigkeiten und Körpern weniger Gerinnung, als eine Kresollösung, greift Metallinstrumente nicht an, macht die Hände nicht schlüpfrig. Vergleichende Untersuchungen ergaben eine entschiedene Ueberlegenheit über Kresol und Carbolsäure in gleicher Concentration.

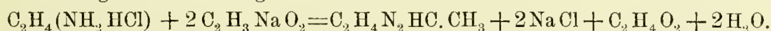
Literatur: *Jean Schäffer,* Ueber den Desinfectionswerth des Aethylendiaminsilberphosphats und Aethylendiaminkresols, nebst Bemerkungen über die Anwendung der Centrifuge bei Desinfectionsversuchen. Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankh. 1894, XVI, pag. 289.



Aethylenäthenyldiamin. Methylglyoxalidin.

Das nach der Methode von *Ladenburg* leicht erhältliche Aethylenäthenyldiamin wurde unter der Benennung Lysidin wegen seiner die Harnsäure lösenden Wirkung des Piperazins bedeutend übertreffenden Eigenschaft für alle jene Fälle zur Anwendung empfohlen, in denen bisher letzteres indicirt war.

Zur Darstellung des Aethylenäthenyldiamins destillirt man vorsichtig Aethylendiaminchlorhydrat mit etwa 2 Mol. essigsaurem Natron, wobei unter Abspaltung von Chlornatrium Essigsäure und 2 Mol. Wasser im Wesentlichen folgende Umsetzung eintritt:



$$C_2H_4(NH_2HCl) + 2\,C_2H_3NaO_2 = C_2H_4N_2HC.CH_3 + 2\,NaCl + C_2H_4O_2 + 2\,H_2O.$$

Das Destillat wird mit verdünnter Salzsäure übersättigt und mit Thierkohle entfärbt. Dann wird zur Trockene abgedampft und die Essigsäure vollständig verjagt. Der Rückstand wird zur Trennung von Aethylendiaminchlorhydrat aus Alkohol umkrystallisirt, worin das letztere so gut wie unlöslich ist.

Man erhält die freie Base, indem man Chlorhydrat mit concentrirter Kalilauge zerlegt; die Base wird in Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung durch Kaliumcarbonat getrocknet, dann das Chloroform abdestillirt, die letzten Antheile abgesaugt und der feste Rückstand durch starkes und rasches Pressen ganz weiss und fest erhalten. Zur vollständigen Reinigung wird die Base schliesslich unter vermindertem Druck destillirt.

Die freie Base, das Lysidin, ist einsäurig und bildet weissröthliche, hygroskopische Krystalle von stark alkalischer Reaction, in Wasser und in Alkohol leicht löslich, in Aether beinahe ganz unlöslich. Die Krystalle schmelzen bei 105° und sieden bei 198°, haben einen an den Geruch von Mäusen erinnernden Geschmack, der jedoch in verdünnter Lösung, namentlich wenn dieselbe auf Eis gekühlt ist, nur wenig hervortritt. Sie bildet gut krystallisirbare Salze, von denen sich das harnsaure Salz durch seine ausser-

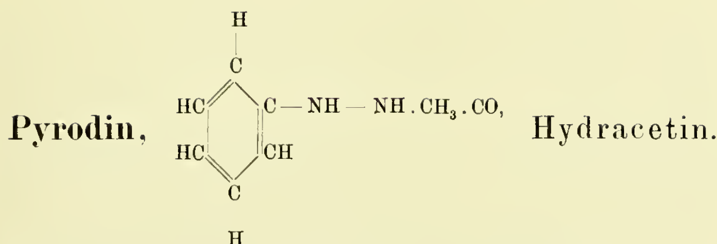
ordentliche Leichtlöslichkeit auszeichnet. Ein Theil dieses Salzes löst sich bei 18° C. in etwa 6 Th. Wasser, während das harnsaure Piperazin in ungefähr 50 Th. Wasser bei 170° C., also etwa achtmal schwerer löslich ist.

Nachdem *Geppert* sich überzeugt hat, dass selbst 0·45 Grm. des Carbonats der Base, in den Blutkreislauf eines Kaninchens eingespritzt, keinerlei schädliche Wirkung ausüben, ergaben die Versuche beim Menschen an der Klinik von *Kast*, dass bei Darreichung von 2—3 Decigrm. Lysidin keine störenden Wirkungen eintreten.

Das Mittel wurde von *Grawitz* auf *Gerhardt's* Klinik in zwei Fällen, bei einem heftigen acuten Gichtanfall und in einem Falle gegen stark ausgesprochene chronische gichtische Veränderung versucht. In beiden Fällen waren unter Einwirkung des Mittels Abnahme der Schmerzen, der Schwellungen, Verkleinerung der Tophi, grössere Beweglichkeit der Gelenke wahrnehmbar. Die bei beiden Patienten ausgeführten Stoffwechselversuche ergaben eine Gewichtszunahme im ersten Falle von 1·5 Kgrm., im zweiten Falle von 2·6 Kgrm. Auch fand bei ihnen eine Stickstoffretention statt, wie solche von *v. Noorden* und *Vogel* bei Gichtischen nachgewiesen wurde. Doch zeigte die Harnsäureausscheidung während der Anwendung des Lysidins die bei Gichtischen auch sonst beobachteten Schwankungen und es konnte eine Einwirkung des Mittels auf die Menge der durch den Urin ausgeschiedenen Harnsäure nicht constatirt werden.

Dosirung. *Grawitz* verabfolgte das Mittel in steigenden Dosen von 1—5 Grm. täglich, und zwar in kohlensäurehältigem Wasser gelöst. Dabei wurden weder Störungen des Appetits, noch der Verdauung beobachtet.

Literatur: *E. Grawitz*, Beobachtungen über ein neues harnsäurelösendes Mittel bei Gichtkranken. Deutsche med. Wochenschr. 1894, Nr. 41. — *A. Ladenburg*, Ueber das Methylglyoxalidin oder Lysidin. Ber. d. deutschen chem. Gesellschaft. 1894, pag. 2952.



Acetylphenylhydrazin, Acetylphenylhydrazid.

Als Folge der falschen Auffassung, es wäre im Antipyrin das zur Darstellung desselben dienende Phenylhydrazin als solches wirksam, begegnen wir mehreren Versuchen, ätherartige Verbindungen des Phenylhydrazins als temperaturherabsetzende Mittel in die Therapie einzuführen. Zu diesen gehören das jetzt zu schildernde Acetylphenylhydrazin und die später folgenden Phenylhydrazinlävulinsäure (Antithermin) und das Salicylaldehyd-Methylphenylhydrazin (Agathin). Bedenkt man, dass diese ätherartigen Verbindungen entweder im Magen oder im Darm in ihre Componenten zerlegt werden und dass die eine Componente desselben, das Phenylhydrazin, nach den Untersuchungen von *Nencki,* von *J. Rosenthal* und von *Georg Hoppe-Seyler,* wegen seiner reducirenden Eigenschaften zu den heftigsten Protoplasmagiften zählt, so begreift man, dass sämmtliche obengenannten Verbindungen sich für die therapeutische Verwerthung als unbrauchbar erweisen mussten. Nur als Illustration zu den diesbezüglichen Versuchen und gleichsam als lehrreiches Beispiel für die Irrungen, denen das Streben, Heilmittel mit Hilfe der organischen Synthese zu schaffen, ausgesetzt ist, wurden die genannten Verbindungen hier eingereiht.

Das unter dem Namen **Pyrodin** 1888 von *Dreschfeld* in England als mächtiges Antipyreticum empfohlene Mittel wurde von diesem kurz nachher als unreines Acetylphenylhydrazid erklärt. Zugleich theilte er mit, dass die inzwischen rein dargestellte Verbindung derart giftige Nebenwirkungen zeigt, dass vor deren Anwendung gewarnt werden müsse. In Deutschland wurde die Untersuchung der gleichen Verbindung, welche den Namen **Hydracetin** erhielt, von *Guttmann* aufgenommen. Dermalen ist unter **Hydracetin** allein das von *E. Fischer* zuerst beschriebene Acetylphenylhydrazid zu verstehen.

Zur Darstellung des Acetylphenylhydrazids erhitzt man 100 Th. (2 Mol.) Phenylhydrazin mit 50 Th. (1 Mol.) Essigsäureanhydrid kurze Zeit auf 150°, trägt das Reactionsproduct in siedendes Wasser ein und krystallisirt aus demselben um. Die Verbindung entsteht auch, wenn man gleiche Theile Phenylhydrazin und Eisessig mehrere Stunden lang am Rückflusskühler erhitzt, den Ueberschuss an Essigsäure nachher abdestillirt und das gebildete Acetylphenylhydrazid aus siedendem Wasser umkrystallisirt.

$$\underset{\text{Phenylhydrazin}}{\begin{matrix} C_6H_5NH.NH.H \\ C_6H_5NH.NH.H \end{matrix}} + \underset{\text{Essigsäureanhydrid}}{O\left\langle\begin{matrix} OC.CH_3 \\ OC.CH_3 \end{matrix}\right.} = 2\,(C_6H_5.NH.NH.CH_3.CO) + H_2O.$$

Hydracetin bildet farblose, bei 128·5—129° C. schmelzende, sechsseitige Prismen, welche sich in kaltem Wasser und in Aether schwer, in heissem Wasser und in Alkohol leicht lösen. Es wird beim Kochen mit concentrirter Salzsäure in Essigsäure und in salzsaures Phenylhydrazin zerlegt. In seinen chemischen Eigenschaften steht es dem Phenylhydrazin sehr nahe, indem es aus der *Fehling*'schen Lösung nach längerem Stehen schon in der Kälte, beim Erwärmen sehr schnell Kupferoxydul abscheidet; auch reducirt es Silber und Quecksilbersalzlösungen zu den betreffenden Metallen. Letzteres Verhalten dient auch zum Nachweise der Identität. Bezeichnend hierfür sind folgende Reactionen: 1. Uebergiesst man 0·1 Grm. Hydracetin mit 5 Ccm. Schwefelsäure, so entsteht eine farblose Lösung, welche beim Hinzufügen von 1 Tropfen concentrirter Salpetersäure blutrothe Färbung annimmt. 2. Kocht man 0·1 Grm. Hydracetin mit 3 Ccm. concentrirter Salzsäure 2—3 Minuten lang und verdünnt die Lösung nach dem Erkalten mit 10 Ccm. Wasser, so entsteht auf Zusatz von filtrirter Chlorkalklösung nur eine gelbe, nicht aber violette Färbung (zur Unterscheidung von Acetanilid).

Prüfung auf Reinheit. Die wässerige Lösung reagire neutral; der Schmelzpunkt sei wie oben angegeben; beim Erhitzen auf dem Platinblech soll sich das Hydracetin ohne Rückstand verflüchtigen.

Das reine Acetylphenylhydracin wirkte viermal stärker als das Pyrodin von *Dreschfeld.* Die Temperatur setzte das Mittel am sichersten bei tuberculösen Processen herab; auch bei Gelenksrheumatismus war der Temperaturabfall häufig ganz deutlich; beim Erysipel jedoch gelang es selten, die Temperatur um mehr als 1° C. herabzudrücken. Die Wirkung als Antineuralgicum war eine unsichere.

Die Intoxicationserscheinungen, welche bei Fiebernden schon nach Darreichung von 0·2 Grm. reines Acetylphenylhydrazin auftraten, zeigten, dass dieses ein heftiges Blutgift ist. Mit bedeutender Prostration der Patienten, Cyanose des Gesichtes, Kälte des ganzen Körpers, Collaps, Erbrechen und Durchfall trat ikterische Färbung der Haut auf, der Puls wurde unregelmässig, klein und schwach, in einigen Fällen verlangsamt. Der Harn enthielt gelösten Blutfarbstoff, Urobilin, Epithelialcylinder. In den schweren Fällen bestand deutlich ausgesprochene Poikilocytose. Der Hämoglobingehalt war verringert. Die Intoxicationserscheinungen dauerten 8—12 Tage. In einem Falle konnten noch 3 Wochen lang Eiweiss und Nierencylinder im Harn nachgewiesen werden *(Zerner, Lemoine).* Da hat es wohl eine eigene Bedeutung, dass die antipyretische Wirkung länger anhält als bei den anderen Mitteln.

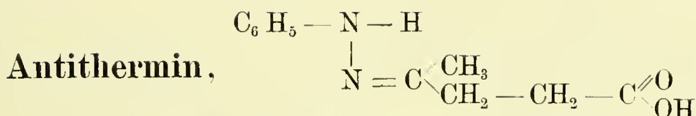
Dosirung. Wir theilen sie unter dem Vorbehalte mit, dass dieses gefährliche Mittel am Krankenbette überhaupt nicht mehr versucht wird. Während im Beginn erst nach 0·2 Vergiftungserscheinungen beobachtet wurden, erfuhr man später, dass solche auch nach 0·1 auftreten. Manche Personen reagiren überhaupt schon auf die geringste Dosis.

Literatur: *Dreschfeld,* Med. Chronist. November 1888. — *Oskar Liebreich,* Bericht über das Pyrodin. Therap. Monatsh. 1888, pag. 557. — *Th. J. Zerner,* Ueber die Wirkung des Pyrodin. Aus der Abtheilung des Prof. *Drasche* in Wien. Centralbl. f. d. ges. Therap. 1889, Heft 3. — Dr. *Lemoine,* Ueber Pyrodin. La semaine méd. 1889, Nr. 19. — *Renvers, A. Fränkel, P. Guttmann,* Bericht im Vereine für innere Medicin. 12. October 1889. — *Filehne,* Zur Kenntniss des Pyrodins. Arch. f. phys. Anat. u. Physiol. CXVII, Heft 2. — Dr. *Pescarolo,* Pyrodin. Aus der Klink des Prof. *Bozzolo*-Turin. Gazz. degli ospedali. 1890, Nr. 95 u. 96.

Auch das von *Kobert* aus theoretischen Gründen empfohlene Derivat des Phenylhydrazins, das **Orthin**, Hydrazin-p-oxybenzoesäure, zeigte bei den klinischen Versuchen von *Unverricht* als Antipyreticum wegen seiner stark reducirenden Eigenschaften so unangenehme Nebenwirkungen, dass die beiden Forscher selbst vor der Anwendung des Mittels warnten. Das Orthin wurde als salzsaures Salz angewendet.

Das Orthin, Hydrazin-p-oxybenzoesäure, ist nach seinem chemischen Bau ein Derivat des Phenylhydrazins, in dessen Benzolkern ein Wasserstoffatom durch Hydroxyl, ein anderes in Parastellung durch die Carboxylgruppe ersetzt ist, demnach $C_6H_3 \begin{cases} OH & (1) \\ NH - NH_2 & (2) \\ COOH & (4) \end{cases}$. Das salzsaure Salz bildet farblose, in Wasser lösliche Krystalle.

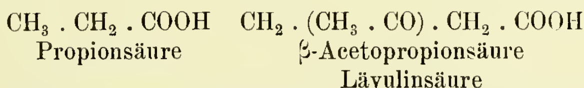
Literatur: Prof. Dr. *R. Kobert,* Ueber ein neues Fiebermittel. Prof. *Unverricht,* Antipyretische Versuche. Deutsche med. Wochenschr. 1890, Nr. 2.

Antithermin, 

Phenylhydrazin-Lävulinsäure.

Im Jahre 1887 empfahl *Nicot* ein Condensationsproduct des Phenylhydrazins und der Lävulinsäure mit dem Namen Antithermin als Antipyreticum.

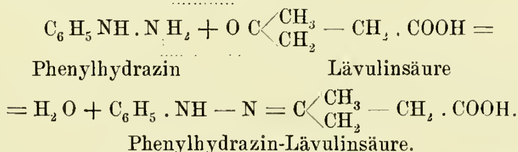
Die Lävulinsäure ist nach ihrem chemischen Bau eine β-Acetylpropionsäure, also eine Propionsäure, in welcher 1 Atom Wasserstoff der endständigen Methylgruppe durch das Radical $CH_3 CO$ ersetzt ist.



$CH_3 . CH_2 . COOH$ — Propionsäure; $CH_2 . (CH_3 . CO) . CH_2 . COOH$ — β-Acetopropionsäure, Lävulinsäure

Sie entsteht beim Kochen von Kohlenhydraten mit verdünnter Salz- oder Schwefelsäure und bildet bei 32·5—33° C. schmelzende Krystallblättchen, welche bei 239° C. ohne Zersetzung sieden und in Wasser, Alkohol und Aether leicht löslich sind.

Das Antithermin wird dargestellt durch Vermischung einer essigsauren Lösung von 108 Th. Phenylhydrazin mit einer wässerigen Lösung von 116 Th. Lävulinsäure. Durch Abspaltung von Wasser entsteht sofort ein weisser Niederschlag von Phenylhydrazin-Lävulinsäure



$$C_6H_5 NH . NH_2 + O\,C\langle^{CH_3}_{CH_2} - CH_2 . COOH =$$

Phenylhydrazin — Lävulinsäure

$$= H_2O + C_6H_5 . NH - N = C\langle^{CH_3}_{CH_2} - CH_2 . COOH.$$

Phenylhydrazin-Lävulinsäure.

Durch Umkrystallisiren des Niederschlages aus heissem Wasser unter Zusatz von etwas Thierkohle wird die Verbindung rein erhalten.

Das Antithermin bildet harte, glänzende Krystalle von kaum wahrnehmbarem Geschmacke, beim Kauen schwaches Brennen erzeugend, die bei 108° C. schmelzen, in kaltem Wasser nahezu

unlöslich, leichter in heissem Wasser und siedendem Alkohol löslich sind. Die wässerige Lösung reagirt neutral.

Beim Erhitzen auf 170° C. verwandelt sich die Verbindung unter Abgabe von Wasser in Phenylhydrazin-Lävulinsäureanhydrid, $C_{11} H_{12} N_2 O$, welches bei 107° C. schmilzt, bei weiterem Erhitzen unzersetzt destillirt und durch Umkrystallisiren aus Wasser leicht wieder in die ursprüngliche Säure übergeht. Durch Mineralsäuren werden sowohl die Säure, als ihr Anhydrid beim Erwärmen leicht wieder in ihre Componenten zerlegt. *Fehling*'sche Lösung wird durch die Verbindung auch beim Erwärmen nicht reducirt.

Als Identitätsreaction kann man folgende Probe ausführen: Die unter mässigem Erwärmen erzielte wässerige Lösung bleibe auf Zusatz von Silbernitratlösung zunächst klar und färbe sich nach kurzem Erwärmen in Folge Reduction des Silbersalzes dunkel *(B. Fischer)*.

Zur Prüfung auf Reinheit dient zunächst der Schmelzpunkt der Krystalle; 0·1 Grm. Antithermin müssen sich in 2 Ccm. concentrirter Schwefelsäure ohne Färbung auflösen; 0·5 Grm. dürfen beim Verbrennen keinen feuerfesten Rückstand hinterlassen.

Nach *Drobner*, der das Mittel bei Phthisis pulmonum und bei Morbus Brightii versuchte, bewirken 0·5 Grm. Antithermin eine nur geringe und kurzdauernde Temperaturerniedrigung, durchschnittlich 0·6° C. in zwei Stunden, einen stärkeren Abfall erzeugten Gaben von 0·1 Grm., dabei treten aber gleichzeitig so viele störende und bedrohliche Nebenerscheinungen — Kopfschmerz, Benommenheit, Ueblichkeit, starke Schweisse — auf, dass man von der weiteren Anwendung des Mittels absehen wird. Diese Nebenwirkungen sind nach den Thierversuchen von *Drobner* auf den lähmenden Einfluss des Antithermins auf die Vasomotoren zurückzuführen. Bei schwächeren Personen dürfte das Mittel nur mit grosser Vorsicht angewendet werden. *Nicot* wollte dem Mittel auch eine antiseptische Wirkung zuschreiben, die es im Darm nach der Zerlegung in seine Componenten äussern sollte. Doch liegen keine Versuche in dieser Richtung vor. Sicher ist nur, dass das im Organismus freigewordene Phenylhydrazin daselbst seine schädigende Wirkung zu entfalten vermag.

Dosirung. Innerlich, wegen seiner schweren Löslichkeit in Pulverform, 0·2 Grm. täglich 3mal in Oblaten.

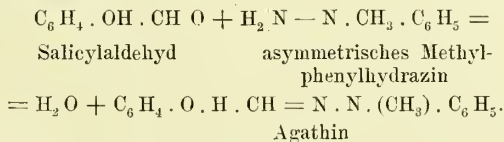
Literatur: *Nicot*, Les nouv. remédes. 1887, pag. 102. — *H. Drobner*-Lemberg, Ueber Antithermin. Wiener med. Presse. 1892, Nr. 14 u. 15.

Agathin, $C_6H_4 . OH . CH = N . N . (CH_3) C_6 H_5$.

Salicyl-α-Methylphenylhydrazon. Agathinum.

Das Agathin wurde von *J. Roos* 1892 dargestellt und auf Grund seiner chemischen Zusammensetzung, als Condensationsproduct von Salicylaldehyd mit α-Methylphenylhydrazin den Aerzten als ein schmerzstillendes Mittel zur Prüfung dargeboten.

Die durch Patent geschützte Darstellung (Farbwerke in Höchst a. M.) des Agathin ist folgende: Man lässt gleiche Molecüle von asymmetrischem Methylphenylhydrazin und Salicylaldehyd auf einander entweder direct oder in Methyl-, beziehungsweise Aethylalkohol gelöst, einwirken. Schon ohne Wärmezufuhr entsteht die neue Verbindung unter Wärmeentwicklung und Abspaltung von Wasser:



$$C_6H_4 . OH . CH\ O + H_2\ N - N . CH_3 . C_6H_5 =$$

Salicylaldehyd — asymmetrisches Methylphenylhydrazin

$$= H_2O + C_6H_4 . O . H . CH = N . N . (CH_3) . C_6H_5.$$

Agathin

Man reinigt das Reactionsproduct durch Umkrystallisiren aus heissem Alkohol.

Das Agathin stellt weisse Blättchen mit schwachem Stich in das Grünliche dar, die geruch- und geschmacklos, in Wasser unlöslich, in Alkohol und Aether löslich sind und bei 74° C. schmelzen. Durch Erwärmen mit Salzsäure wird es in seine Componenten zerlegt. Löst man etwa 0·05 Grm. des Agathins in concentrirter Schwefelsäure, so erhält man eine bräunlichgelbe Lösung; fügt man derselben spurenweise concentrirte Salpetersäure zu, so geht die Färbung durch Blau in Grün über.

Das Agathin schmelze bei 74° C. und verbrenne, auf dem Platinblech erhitzt, ohne einen Rückstand. Die kaltgesättigte, wässerige Lösung darf durch Silbernitrat weder in der Kälte, noch in der Wärme verändert werden.

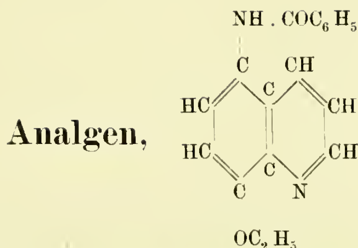
Das Agathin wurde, nachdem durch Thierversuche festgestellt worden war, dass es in Dosen, in welchen die Muttersubstanzen

sich als giftig erweisen, bei Thieren völlig unschädlich sei, von *Ebeling, Jean Schmidt, Laquer, Löwenthal* und *E. Rosenbaum* therapeutisch versucht und war bei Ischias, rheumatischen Erkrankungen, Neuralgien und Influenza in Gaben von 0·5 2—3mal täglich ziemlich häufig von gutem Erfolge, selbst in einigen Fällen, in denen Salicylsäure selbst in grossen Dosen ohne Erfolg gebraucht wurde. Doch scheint das Mittel einen augenblicklichen Erfolg nicht zu haben. Erst nach 4—6 Grm. tritt die gewünschte Wirkung ein. Diese ist eine der Salicylsäure ähnliche; sie erhöht die Schweisssecretion und soll Appetit erregen. Nach *Ilberg,* der das Mittel bei den obgenannten Affectionen auf der medicinischen Abtheilung von *Gerhardt* versuchte, ist die Wirkung des Mittels als Antirheumaticum und Antineuralgicum eine ganz unzuverlässige und reich an lästigen Nebenwirkungen. Als solche wurden bisher heftige Kopfschmerzen, die bald nach der Einnahme des Mittels auftraten, ferner Benommenheit, Schlaflosigkeit, Erbrechen, Durchfall, vermehrtes Durstgefühl beobachtet.

Da die näheren Derivate des Phenylhydrazins sich sämmtlich als auf den Thierorganismus tief eingreifende Substanzen erwiesen haben, so dünkt uns, bis weitere Erfahrungen vorliegen, grosse Vorsicht bei Verwendung des Mittels am Krankenbette geboten.

Dosirung. Innerlich: Erwachsenen 0·5 Grm. dreimal täglich; bei eintretender Uebelkeit empfiehlt *Rosenbaum* Citronen-Limonade.

Literatur: *E. Rosenbaum*-Frankfurt a. M., Agathin, ein neues Antineuralgicum. Deutsche Med.-Ztg. 1892, 50. — *Ilberg,* Stabsarzt, Ueber Agathin. Deutsche med. Wochenschr. 1893, 5.

Analgen, 

o-Aethoxy-ana-Monobenzoylamidochinolin. Benzanalgen.

Das Analgen, ein von *G. N. Vis* im Jahre 1891 dargestelltes Derivat des Chinolins, wurde bald darauf von *G. Loebell* und *G. N. Vis* als ein Analgeticum, welches zugleich antipyretische Eigenschaften besitzt, zur therapeutischen Anwendung empfohlen. Die theoretischen Erwägungen, welche zur synthetischen Darstellung des Mittels führten, waren folgende: Die charakteristische Wirkung des vom Benzol abgeleiteten Phenacetins ist bekanntlich durch die NH_2-(Amido-)Gruppe bedingt, deren Giftigkeit durch die Substitution eines Atomes H durch den CH_3. CO-(Acetyl-)Rest gemildert wird. Analog dem Verhältnisse des Phenacetins zum Benzol hat nun *G. N. Vis* zunächst eine Verbindung, o-Aethoxy-ana-acetylamidochinolin, dargestellt, welche sich zum Chinolin ganz so verhält wie das Phenacetin zum Benzol. Erst als sich diese Verbindung therapeutisch nicht brauchbar zeigte, wurde das Acetyl — CH_3. CO — durch Benzoyl, C_6H_5.CO, ersetzt, und das hier geschilderte o-Aethoxy-ana-Monobenzoylamidochinolin dargestellt, welches unter dem Namen Analgen in die Therapie eingeführt wurde.

Zur Darstellung wird o-Oxychinolin $C_9H_6(OH)N$ mit Aetznatron und Bromäthyl in alkoholischer Lösung erhitzt. Dabei entsteht o-Aethoxychinolin, $C_9H_6(OC_2H_5)N$, welches durch Behandeln mit Salpetersäure in o-Aethoxy-ana-Nitrochinolin $C_9H_5(NO_2)(OC_2H_5)N$ überführt wird. Durch Reduction der letzteren Verbindung mit Zinn und Salzsäure erhält man die Nitrogruppe durch die Amidogruppe NH_2 ersetzt, wobei o-Aethoxy-ana-amidochinolin entsteht. Wird in dieses durch Erhitzen mit Benzoylchlorid der Benzoylrest eingeführt, dann hat man die gewünschte Verbindung.

Das Analgen ist ein neutrales, weisses, in Wasser fast unlösliches und vollkommen geschmackloses, krystallinisches Pulver, schwer löslich in kaltem Alkohol, leichter in heissem Alkohol und in verdünnten Säuren, schmilzt bei 208° C. Die kaltgesättigte Lösung wird durch Eisenchlorid in der Kälte nur gelblich, beim Erwärmen braunroth gefärbt. Schüttelt man etwa 0·1 Grm. des Präparates mit 6—8 Ccm. Wasser an, so nimmt dasselbe auf Zusatz von Salzsäure oder verdünnter Schwefelsäure citronengelbe Färbung an. Beim Erwärmen der Flüssigkeit tritt Lösung ein, beim Erkalten krystallisirt die gelbgefärbte Verbindung aus.

Die Prüfung des Präparates auf Reinheit geschieht durch Bestimmung des Schmelzpunktes, auch darf das Präparat beim Verbrennen keinen Rückstand lassen. Die kaltgesättigte wässerige Lösung reducire Silbernitrat weder in der Kälte, noch in der Wärme *(B. Fischer)*.

Nach Thierversuchen von *Loebell* und *Vis* wird das Analgen im Magen durch die Säure des Magensaftes gelöst und zum Theil bereits hier unter Wasseraufnahme in Benzoesäure und Ortho-Aethoxy-ana-Amidochinolin gespalten. Der Rest des Moleculs wird im Organismus nach der Resorption theils in gleicher Weise zerlegt, theils wird das Molecül gänzlich zerstört. Das Ortho-Aethoxy-ana-Amidochinolin findet sich im Urin, an Harnsäure gebunden, bereits $^1/_2$—1 Stunde nach dem Einnehmen, wodurch der Harn blutroth gefärbt wird. Durch Zusatz von kohlensaurem Natron bis zur alkalischen Reaction schlägt die Farbe in Gelb um (Unterschied gegenüber Blut im Harn). Der nach Einnahme von Analgen gelassene Urin widersteht wochenlang der Fäulniss; auch wirkt das ausgeschiedene Aethoxyamidochinolin auf die Harnsäure lösend ein. Die Versuche ergaben auch, dass Hunde 3 Grm. Analgen, auf einmal einen und den anderen Tag gegeben, mehrere Wochen lang ohne irgend welche Störung vertrugen.

Die rothe Färbung des Harns wird durch Zusatz von Essigsäure verstärkt; anorganische Säuren bleichen sie. Nach den Untersuchungen von *Salkowski* geht der Farbstoff aus dem angesäuerten Harn bei Schütteln mit Aether und Chloroform nicht in diese Lösungsmittel über; ebenso ist er nicht fällbar durch Bleiacetat, gerinnendes Eiweiss.

Die therapeutischen Versuche auf *Bäumler's* Klinik ergaben, dass das Analgen in Gaben von 1—2 Grm. bei Fiebernden die Temperatur herabsetzt und dass es auch antineuralgisch wirkt. Die Temperaturerniedrigung erfolgte unter Schweissen, und es schien Angewöhnung an das Mittel bis zum völligen Versagen der Wirkung sehr schnell einzutreten. Mehr Aussicht auf brauchbare Verwerthung desselben

hat dessen analgetische Wirkung. Thatsächlich beschränken sich *Treupel, W. Knust, P. Knelle, Scholkow, Spiegelberg* und *Moritz* darauf, das Mittel nur als Nervinum zu empfehlen. Bei Kopfschmerzen verschiedener Art, bei Neuralgien, Hemikranie, rheumatischen Beschwerden, Influenza wirkte das Mittel in Einzeldosen von 0·5 Grm. im Durchschnitt der Fälle 6mal am Tage in den meisten Fällen, und zwar ohne Störung der Herzthätigkeit und andere schädliche Nebenwirkungen. Bei Asthma bronchiale beobachteten *Scholkow* vorübergehende Erleichterung, *H. Spiegelberg* und *Moritz* eine dauernd günstige, vielfach coupirende Einwirkung des Analgens.

Nach *Scholkow* scheint die Wirkung des Analgens eine centrale zu sein, indem die Centra der sensiblen Sphäre durch Analgen eine Verminderung ihrer Erregbarkeit erfahren. Gänzlich ablehnend verhält sich *Jacobi*, dem es sich in den zahlreichen Fällen, in denen er es als Analgeticum versuchte, vollkommen nutzlos erwies.

Es ist zweckmässig, die Patienten von vorneherein auf das Auftreten des rothen Harnes aufmerksam zu machen, um unnöthigen Beunruhigungen vorzubeugen.

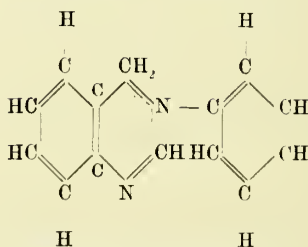
Dosirung. Innerlich: Als Nervinum für Erwachsene 0·5—1·0(!) pro dosi, 3·0 pro die (!) in Pulverform, oder auch in folgender Lösung:

Rp. Analgen 10·0
Spirit. rectificatiss. 70·0
Aq. dest. 220·0
D. S. 1 Esslöffel voll (0·5 Grm. Analgen enthaltend).

Jolly u. *Knust; Krull.*

Literatur: *Georg Loebel* und *Gerh. N. Vis,* Das Analgen, ein neues Nervinum. Deutsche med. Wochenschr. 1892, 44. — *W. Knust,* Ueber Analgen. Inaug.-Dissert. Berlin 1892. — *P. Knelle,* Inaug.-Dissert. Berlin 1892. — *Treupel,* Aus der med. Klinik zu Breslau 1892. — *A. Scholkow,* Ueber die therapeutische Wirkung des Analgen. Aus der med. Poliklinik des Prof. *Thomas*-Freiburg i. B. Deutsche med. Wochenschr. 1893, 46. — *H. Spiegelberg,* Zur Kenntniss der therapeutischen Anwendung des Analgens. Aus der med. Universitäts-Poliklinik des Prof. *Moritz* in München. Münchener med. Wochenschr. 1893, 14. — *Jacobi,* New-Yorker med. Monatsschr. 1894, 2.

Orexinum basicum



Phenyldihydrochinazolin.

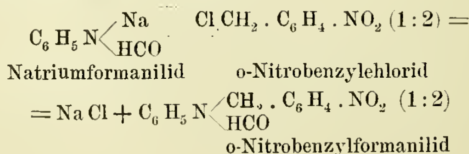
Orexin, $C_{14}H_{12}N_2 + HCl + 2H_2O$,

Salzsaures Phenyldihydrochinazolin.

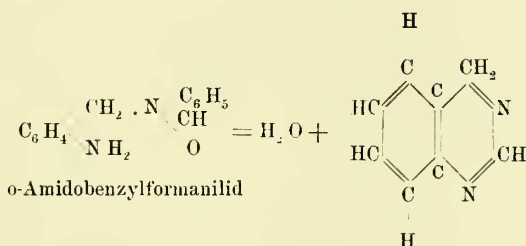
Orexinum hydrochloricum.

Das von *C. Paul* in Gemeinschaft mit *M. Busch* 1889 dargestellte salzsaure Phenyldihydrochinazolin wurde 1890 von *Penzoldt* unter der Benennung „Orexin" (von ὄρεξις = Esslust) als ein Mittel empfohlen, welches fähig ist, ein Hungergefühl zu erzeugen und die Verdauungsthätigkeit des Magens zu steigern. Mehrjährige Erfahrungen ergaben, dass die freie Base des Orexinum hydrochloricum in der Anwendung bedeutende Vortheile gegenüber der salzartigen Verbindung darbietet. Und so findet dermalen nicht mehr das Salz, sondern der basische Theil desselben unter der Benennung Orexinum basicum therapeutische Anwendung.

Man erhält das Phenyldihydrochinazolin, beziehungsweise dessen salzsaures Salz durch die Einwirkung von molecularen Mengen Natriumformanilid und o-Nitrobenzidchlorid aufeinander. Hierbei entsteht unter Abspaltung von Chlornatrium o-Nitrobenzylformanilid.



Durch Reduction des o-Nitrobenzylformanilid mit Zinn und Salzsäure entsteht Amidobenzylformanilid, welches beim Abdampfen durch Abspaltung von Wasser in Phenyldihydrochinazolin übergeht:



Dabei entsteht zunächst das Zinndoppelsalz $C_{14}H_{12}N_2 . HCl . SnCl_2$. Die heisse wässerige Lösung desselben wird durch Einleiten von Schwefelwasserstoffgas vom Zinn befreit, aus dem Filtrate krystallisirt beim Eindampfen das salzsaure Salz; aus letzterem wird durch Alkalien die freie Orexinbase $C_{14}H_{12}N_2$ abgeschieden.

Das salzsaure Orexin krystallisirt in 2 Mol. krystallwasserhältigen, farblosen Nadeln, welche bei 80° C. schmelzen, bei längerem Stehen im Exsiccator, auch schon beim Liegen an der Luft geben die Krystalle ihr Wasser ab, wodurch der Schmelzpunkt derselben beträchtlich erhöht wird. Das im Exsiccator vollständig wasserfrei gewordene Salz schmilzt erst bei 221° C. Die wasserhältige Verbindung löst sich in 13—15 Th. Wasser, auch in Alkohol, kaum in Aether. Die wässerige Lösung reagirt sauer.

Die freie Base, Orexinum basicum, bildet ein weisses, amorphes Pulver, das in Wasser kaum löslich ist.

Zur Identitätsbestimmung des Orexins dient folgende Reaction: Wird ein Gemisch von Orexinstaub über freier Flamme kurze Zeit erhitzt, so tritt ein starker, carbylaminartiger Geruch auf (Isonitrilreaction). Behandelt man hierauf das Gemisch mit stark verdünnter Salzsäure, so nimmt das Filtrat auf Zusatz von Chlorkalklösung eine blaue Färbung an. Diese Reaction beruht auf dem Entstehen von Benzonitril und Anilin beim Erhitzen des Orexins mit Zinkstaub. In der 5procentigen wässerigen Lösung des salzsauren Salzes erzeugt das Quecksilberchlorid einen weissen, Kaliumdichromat einen gelben, beim Stehen an der Luft sich nicht verändernden Niederschlag. Kaliumpermanganat wird schon in der Kälte entfärbt, Bromlösung wird unter Bildung eines gelblichen amorphen Niederschlages entfärbt. Auf Platinblech erhitzt, verbrenne die Verbindung, ohne einen wägbaren Rückstand zu hinterlassen *(B. Fischer)*.

In den Thierversuchen führte das Orexin in Gaben von 5 Mgrm. bis 2 Cgrm. beim Frosch unter motorischer Lähmung zum Tode. Die schwärzliche Färbung des Blutes zeigt auch eine Einwirkung des Mittels auf das Blut. Bei Warmblütern traten toxische Erscheinungen in Form von Blutvergiftung erst bei subcutaner

Injection von 0·25 auf 1 Kgrm. Thier (Kaninchen) auf. Die Vergiftungssymptome bestanden in klonischen und tonischen Krämpfen, Dyspnoe mit verlangsamter Athmung und beschleunigter Herzthätigkeit, beim Hunde auch Erbrechen, nach einigen Stunden trat vollkommene Erholung der Thiere ein. Innerlich verursachten Dosen von 0·33 pro Kilogramm Kaninchen nur leichte vorübergehende Lähmungserscheinungen. Ein Zusatz einer stärkeren Lösung von Orexin zu frischem Blut färbt dieses dunkel schmutzigroth, zerstört die rothen Blutkörperchen, im Spectrum erscheint der Streifen des Methämoglobins *(Hofmann)*. Bringt man die Krystalle des Orexins direct auf die Schleimhäute, so werden diese heftig gereizt; auf der Zunge erzeugen sie einen bitteren Geschmack und hinterlassen das Gefühl des Brennens.

Bei Selbstversuchen machte *Hofmann* die Beobachtung, dass sich nach Einnahme von 0·5 Orexin hydrochl. ein auffallend starkes Hungergefühl einstellte. Die hierauf von *Penzoldt* eingeleiteten Versuche ergaben, dass schon 0·25 salzsaures Orexin die Weissbrotverdauung um eine halbe Stunde, und 0·5 die Fleischverdauung um ebensoviel abkürzte. Dabei trat die freie Salzsäure im Magen unter dem Einfluss des Mittels bei Beefsteakkost um eine Stunde früher auf als im Controlversuche. Erst jetzt versuchte *Penzoldt* das Mittel an Kranken, und es ergab sich, dass dieses bei Appetitlosigkeit aus den verschiedensten Ursachen (Anorexie nach Operationen, Tuberculose, Anämie, Chlorose) im Stande ist, den fehlenden Appetit herbeizuführen und auf diese Weise zur Hebung des Ernährungszustandes des Patienten beizutragen. Jedoch waren schon bei diesen Versuchen die üblen Nebenwirkungen des salzsauren Orexins bemerkbar: das Gefühl heftigen Brennens, wenn das Mittel mit der Schleimhaut der Mundhöhle oder der Speiseröhre in directe Berührung kommt; Schmerzen im Magen, Ueblichkeit, ziemlich häufiges Auftreten von Erbrechen, sogar tagelang nach dem Einnehmen des Mittels. Die vielen Aerzte, welche die Wirkung des Mittels als Stomachicum prüften, stimmten im Urtheil über den Werth des Mittels keineswegs überein. In einigen Fällen trat die Besserung des Appetits erst nach 2—4- bis 8tägiger Anwendung des Mittels ein; in vielen Fällen blieb sie ganz aus. *Penzoldt* glaubte manche negative Ergebnisse auf die unvollständige Lösung der Pillen im Magen zurückführen

zu sollen, überdies sollten auch die üblen Nachwirkungen ausbleiben, wenn das Mittel gleichzeitig mit grösseren Flüssigkeitsmengen verabfolgt werde. Es zeigte sich thatsächlich, dass die örtlichen Reizerscheinungen des Mittels im Magen und in der Mundhöhle ausbleiben, wenn man es in Oblaten oder in Gelatineperlen, besser noch während des Essens, oder nachdem Milch oder Suppe genommen wurde, hauptsächlich mit einer genügenden Flüssigkeitsmenge gemengt, verabfolgt. Gegenüber einigen Autoren (*Martius, G. Müller, Podgorski, W. Brunner*), welche sich gegen das Mittel gänzlich ablehnend verhielten, gaben andere (*Glückziegel, Imrédy, Kronfeld, Battistini*) zu, dass das Mittel, indem es bei geeigneten Fällen das Auftreten der freien Salzsäure im Magen beschleunigt und möglicherweise die motorische Kraft des Magens steigert, in allen Fällen, in denen keine tiefer eingreifende Veränderung der Magenschleimhaut besteht, den Appetit steigernd zu wirken vermag.

Um die unangenehmen Nebenwirkungen des Orexins, namentlich den heftig brennenden Geschmack und Auftreten von Erbrechen nach Einnahme desselben zu vermeiden, versuchte *Penzoldt* statt des salzsauren Orexins dessen ätzende und reizende Eigenschaften durch die leichte Löslichkeit bedingt waren, die freie Orexinbase anzuwenden. Während *Penzoldt* von der Anwendung derselben früher wegen ihrer Schwerlöslichkeit abstand, überzeugte er sich nun, dass die Löslichkeit der Base zumal in säurehaltigen Flüssigkeiten durch feine Pulverisirung sehr erhöht werden kann. In fein gepulvertem Zustande kann die Orexinbase in den Mund genommen und mit einem Schluck Wasser rasch hinuntergespült werden, ohne dass sich bei nur kurzem Verweilen im Munde ein erhebliches brennendes Gefühl auf der Schleimhaut bemerklich macht. In Oblatenkapseln genommen, hat das Mittel zu diesbezüglichen Klagen nie Anlass gegeben.

Die Thatsache, dass die Orexinbase zum Erbrechen nur sehr selten Anlass gibt, illustrirt *Penzoldt* durch den Hinweis auf die günstigen Erfolge, welche *Frommel, Graser* und *Gessner* bei Hyperemesis gravidarum mit dem Mittel erzielten. Das basische Orexin bewährte sich in den Fällen

von Appetitlosigkeit, wie sie bei anämischen Zuständen und bei functionellen Neurosen als ausgesprochenes Symptom in den Vordergrund tritt. Ferner in Fällen von leichter beginnender und chronischer Tuberculose, auch in einer Reihe von Kranken mit Emphysem und Herzmuskelinsufficienz, beziehungsweise Herzklappenfehler und Nephritis; auch bei Reconvalescenten nach acuten Krankheiten wirkte das Mittel häufig günstig. Im Allgemeinen soll man nach *Penzoldt* 5—10 Tage auf den Eintritt des Effectes des Mittels warten, und eventuell nach 8tägiger Pause dasselbe noch einmal versuchen.

Auf keinen oder nur unsicheren Erfolg darf man gefasst sein: bei schwerer Lungenschwindsucht (im letzten Stadium), vorgeschrittenen Lungen- und Herzkrankheiten überhaupt, bei fieberhaften Processen, sowie bei schweren Magenkrankheiten (Krebs, hartnäckigen Katarrhen). Vorsicht (Beginn mit kleinen Dosen) erfordert die Orexindarreichung bei schwerer Nierenentzündung, sowie bei Empfindlichkeit der Magenschleimhaut.

Geradezu contraindicirt ist das Orexin bei Magengeschwür und der mit demselben häufig vergesellschafteten Uebersecretion der Salzsäure, sowie bei allen Zuständen, in welchen Erbrechen unbedingt vermieden werden muss (z. B. Hämorrhagien, nach Operationen am Auge oder Unterleibe etc.).

Dosirung. Das nunmehr wegen seiner lästigen Nebenwirkungen als obsolet zu betrachtende Orexin = salzsaures Orexin wurde in Einzeldosen von 0·25—0·3 und in Tagesdosen von 0·5—1·5 ursprünglich in Pillen, später in Oblaten, und zwar während des Essens oder nachdem Fleischbrühe, Milch oder Suppe genommen wurde, hauptsächlich bei gleichzeitiger Einnahme einer genügenden Flüssigkeitsmenge verabfolgt.

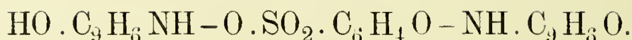
Das Orexinum basicum, welches nunmehr allein gebräuchlich ist, wird in mittleren Dosen von 0·3 einmal im Tag dem Erwachsenen gegeben. Ist aus irgend einem Grunde Vorsicht geboten, so kann man mit Probedosen von 0·1 oder 0·2 beginnen. Wird 0·3 vertragen, ohne jedoch bei wiederholter Darreichung Erfolg zu haben, so kann man auf 0·4 oder 0·5 steigen. Die beste Darreichungszeit ist etwa 10 Uhr Vormittags.

Man lässt das Orexinum basicum als feinstes Pulver (zu beziehen von der chemischen Fabrik von *Kalle & Comp.* in

Biebrich a. Rh.) in Oblaten, Oblatenkapseln oder eventuell auch ohne Weiteres mit einem Schluck Wasser einnehmen und reichlich, etwa einen Schoppen warme Flüssigkeit (Fleischbrühe, Milch) sofort nachtrinken.

Literatur: *F. Penzoldt*-Erlangen, Salzsaures Orexin, ein echtes Stomachicum. Therap. Monatsh. 1890, pag. 59. — *Hugo Glückziegel*, Zur Kenntniss der Wirkung des Orexins. Aus der Klinik des Prof. *v. Jaksch*. Prager med. Wochenschr. 1890, 13. — *Georg Müller*, Ueber Orexinwirkung. Therap. Monatsh. 1890, pag. 287. — *Béla Imrédy*, Zur Wirkung des Orexinum muriaticum. Orvosi Hetilap. 1890, 13. — *Martius*, Ueber Orexin nebst Bemerkungen zur Methodik der Prüfung von Appetit anregenden Medicamenten. Aus der med. Abtheilung des Prof. *Rosenbach*-Breslau. Deutsche med. Wochenschr. 1890, 20. — *Umpfenbach*, Versuche mit Orexinum muriaticum. Aus der Rhein. Prov.-Irrenanstalt zu Andernach. Therap. Monatsh. 1890, pag. 496. — *Ed. Reichmann*, Zur Kenntniss des Orexins. Aus der Klinik des Prof. *Riegel*-Giessen. Deutsche med. Wochenschr. 1890, 31. — *Podgorski*, Zur Wirkung des Orexins. Przeglad lekarska. Mai 1890, Therap. Monatsh. 1891, pag. 203. — *A. Kronfeld*, Ueber die Wirkungsweise des salzsauren Orexins nebst einer einfachen Methode zum Nachweise der freien Salzsäure im Magensafte. Aus der med. Klinik und Abtheilung des Prof. *v. Schrötter*. Wiener klin. Wochenschr. 1891, 3 u. 4. — *Max Matthes*, Ueber Orexinwirkung. Aus der med. Universitäts-Poliklinik in Jena. Münchener med. Wochenschr. 1891, 15. — *W. Brunner*, Zur Wirkung des Orexins. Aus der Klinik des Prof. *Stolnikow*. Wratsch, 1891, 26; Therap. Monatsh. 1892, pag. 96. — Prof. *Penzoldt*, Weitere Mittheilungen über Orexin, insbesondere die Orexinbase. Therap. Monatsh. 1893, pag. 204. — *Ferdinand Battistini*, Einige experimentelle klinische Untersuchungen über die physiologische Wirkung und den therapeutischen Werth des salzsauren Orexins. Aus der Universitätsklinik des Prof. *C. Bozzolo* in Turin. Therap. Monatsh. 1894, pag. 614.

Diaphtherin,



$HO . C_9 H_6 NH - O . SO_2 . C_6 H_4 O - NH . C_9 H_6 O.$

Oxychinaseptol.

Das als Diaphtherin (διαφθείρω, vernichte), von Dr. *Lembach* und *Schleicher* in Biebrich a. Rh. dargestellte Präparat verdankt seine Entstehung dem Streben, ein Antisepticum darzustellen, welches als chemisch reiner Körper in seiner physiologischen antibacteriellen Eigenschaft constant ist, in fester Form gewonnen und in jedem Verhältnisse leicht in Wasser gelöst werden kann. Diese Eigenschaften besitzt das Diaphtherin, welches nach seiner chemischen Zusammensetzung eine labile Verbindung von Oxychinolin mit dem ebenfalls neuen phenolsulfonsauren Oxychinolin darstellt, und zwar eine Verbindung, die man sich aus 2 Mol. Oxychinolin und 1 Mol. Aseptol, d. i. Phenolsulfonsäure, entstanden denken kann.

Bezüglich des Zusammenhanges der Wirkung dieses Präparates mit seiner chemischen Constitution weist *Emmerich* darauf hin, dass dieser Körper in 1 Mol. 2 Atome Stickstoff (N) und 3 Hydroxylgruppen (OH), also im Ganzen fünf die antiseptische Wirkung bedingende Gruppen enthält und dass andererseits durch den Eintritt der Sulfogruppe SO_3H in den Benzolkern die ätzende Wirkung des Phenols in zweckmässiger Weise abgeschwächt wird.

Man erhält den Körper durch Sättigen von o-Phenolsulfosäure mit berechneten Mengen von o-Oxychinolin.

Das Diaphtherin bildet, aus Wasser krystallisirt, durchsichtige, bernsteingelbe, sechseckige Säulen des hexagonalen Systems, die bei 85° C. schmelzen und gepulvert sich in gleichen Theilen Wasser lösen. Die Verbindung ist bei 100° C. beständig, weit über 200° C. tritt Abspaltung von Phenol und Oxychinolin ein. Sie löst

sich ferner in verdünntem Alkohol, während sie in absolutem Alkohol nur in der Wärme leicht löslich ist und sich beim Erkalten zum grössten Theile wieder abscheidet.

Das Diaphtherin kommt entweder in fester Form als Pulver oder Pastillen von schwefelgelber Farbe in den Handel, auch werden 30—50procentige Lösungen dispensirt.

Als Identitätsreaction können folgende benützt werden. Die wässerige Lösung des Diaphtherins gibt mit Eisenchlorid eine blaugrüne Färbung, welche auf Zusatz von Salzsäure in Gelb umschlägt. Nach Zusatz von Natriumcarbonat im Ueberschuss scheidet sich Oxychinolin aus, während Phenol in Lösung bleibt.

Bezüglich der bactericiden Wirkung des Mittels ergaben die Versuche *Emmerich's*, dass schon eine 0·3procentige Lösung von Oxychinaseptol genügt, um den Staphylococcus pyogenes aureus in einer Viertelstunde zu vernichten, sogar 0·2procentige Lösungen tödteten Staphylokokken in 1 Stunde. Demgemäss kann es in Bezug auf bacterienvernichtende Kraft den am stärksten wirkenden Antisepticis, wie Phenol, Lysol, Kresol etc., an die Seite gestellt werden, übertrifft sogar manche derselben. Ueberdies ist das Diaphtherin ein relativ ungiftiger Körper, Meerschweinchen vertrugen die subcutane Injection von 5 Ccm. einer 5procentigen Lösung und 2 Grm. Diaphtherin, in 4 Ccm. Wasser gelöst in den Magen gebracht, ohne merkbare Störung.

C. Fradella verwendete zur Prüfung der antibacteriellen Wirkung des Diaphtherins die widerstandsfähigsten Staphylokokkenculturen, wie man sie durch Züchtung in Bouillon erhält, und berücksichtigte dabei zugleich die Temperaturverhältnisse. Nach seinen Versuchen hat Diaphtherin eine stark bacterientödtende Kraft gegen den Staphylococcus pyogenes aureus, eine schwache gegen die Sporen des Milzbrandbacillus. Diese Kraft ist viel energischer bei 37° als bei 15°.

In der chirurgischen Praxis fand *Kronacher* das in Wasser vollkommen klar lösliche Diaphtherin wegen seiner bedeutend antiseptischen Eigenschaften in geringer Concentration und wegen seiner geringen Giftwirkung sehr gut verwendbar. Auch als feuchter Verband nach Verbrennungen und grösseren Beingeschwüren bewährte es sich vorzüglich. Zur Wundbehandlung empfiehlt sich zumeist $^1/_2$—2procentige Lösung. Dabei verhalten sich die Wunden und ihre Umgebung reizlos, nur in wenigen Fällen klagten die Patienten im ersten Moment über geringes, sehr bald verschwindendes Brennen; die Wundflächen reinigen sich rasch,

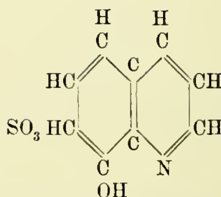
Granulation und Ueberhäutung folgen bald. Besonders eignet es sich zur Ausspülung von Hohlräumen, an Stelle der nur schwach antiseptisch wirkenden Borsäure *(H. Stabel).* Des Uebrigen ist zu beachten, dass das Mittel zum Desinficiren nicht vernickelter Instrumente unbrauchbar ist, da diese in Berührung damit schwarz anlaufen. Die Wundflächen werden nicht verfärbt. Dies geschieht höchstens bei gleichzeitiger Einwirkung von Instrumenten, wobei sich geringe schwärzliche, vollkommen ungefährliche Niederschläge bilden. Die äussere Hautbedeckung wird durch dasselbe wenig gefärbt; nur die Nägel der Hände färben sich schwach gelblich; derartige Niederschläge lassen sich jedoch mit Wasser leicht abwaschen; nach vorherigem Gebrauch von Sublimat ist diese Gelbfärbung wegen Bildung von unlöslichem Oxychinolinquecksilber intensiver.

Bei Ohren- und Nasenaffectionen benützten *Rohrer* und *Spängler* das Diaphtherin gegen chronische Otorrhoen fötiden Charakters, eiterigen Paukenhöhlenentzündungen, Empyem der Highmorshöhle, Ozaena. In diesen Fällen wirkte das Mittel in Bezug auf Desodorisirung und Besserung der Symptome günstig. In den Gehörgang werden Lösungen von 0·5—1 Procent, in die Nase von 0·1—0·2 Procent injicirt oder in $^1/_2$procentiger Lösung getränkte Tampons für die Dauer von einer halben Stunde eingelegt. In der zahnärztlichen Praxis verwendete es *Hamecher* in $^1/_2$procentiger Lösung zur Ausspülung nach Zahnextractionen und bei Alveolarpyorrhoe. *Brandt* wendete das schwefelgelbe, nicht präcipitirte Diaphtherin in Pulverform bei Abscessen und Kiefervereiterungen an; das präcipitirte Diaphtherin wurde für antiseptische Zwecke in putriden Zähnen benützt.

Innerlich wurde das Diaphtherin von *v. Oefele* bei Gelenksrheumatismus der Kinder versucht.

Anwendung. Innerlich bei Kindern in Tagesgaben von 0·5 Grm.; grössere Dosen erzeugen Ohrensausen. *v. Oefele* verschreibt: Rp. *Diaphtherini 0·5, Spiritus vini Cognac 20·0, Aq. Naphae 20·0, Sirup. simplicis 20·0.* M. D. S. 2stündlich 1 Esslöffel voll zu nehmen. Aeusserlich zur Wundbehandlung in $^1/_2$- bis 2procentiger Lösung.

Literatur: *R. Emmerich,* Oxychinaseptol oder Diaphtherin, ein neues Antisepticum. Münchener med. Wochenschr. 1892. — *Kronacher,* Das Oxychinaseptol in der chirurgischen Praxis. Ibidem. — *Rohrer,* Diaphtherin. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1892, Nr. 22. — *Hamecher,* Diaphtherin in der zahnärztlichen Praxis. Deutsche Med.-Ztg. 1892, pag. 1072. — Dr. *v. Oefele,* Briefliche Mittheilungen an *E. Merck. Merck's* Bericht über das Jahr 1892. Darmstadt 1893. — *M. Brandt,* Oxychinaseptol (Diaphtherin) in der zahnärztlichen Praxis. Therap. Monatsh. 1893, pag. 26. — *A. Spängler,* Aus der ambulatorischen Klinik für Kehlkopf-, Rachen- und Nasenkranke in Heidelberg. Münchener med. Wochenschr. 1893, Nr. 13. — Dr. *Stahl*-München, Münchener med. Wochenschr. 1893, pag. 706. — *C. Fradella,* Sull' azione battericida della diafterina. Laborat. di clin. med. diretta dal Pr. *Enrico de Renzi.* Rivista clin. e terap. October 1893. — *C. Steinmetz,* Beitrag zur Wirkung des Dia phtherins. Münchener med. Wochenschr. 1893, 31. — *H. Stabel,* Ueber die antibacterielle Wirkung und das pharmakolog. Verhalten des Diaphtherin. Münchener med. Wochenschr. 1893, 38.

Diaphtol, 

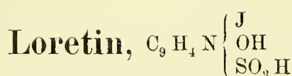
o-Oxychinolin-m-Sulfonsäure. Chinaseptol.

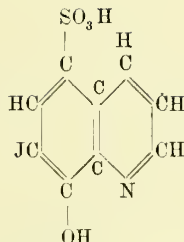
Das Diaphtol wurde von *L. Guinard* wegen seiner antiseptischen und reizlosen Eigenschaften besonders zur Desinfection der Harn- und Geschlechtsorgane empfohlen. Nach seiner chemischen Constitution kann man das Diaphtol als das Aseptol der Chinolinreihe bezeichnen, indem es zum Chinolin in demselben Verhältnisse steht wie das Aseptol zum Benzol.

Das Diaphtol bildet gelbweisse, in kaltem Wasser schwer lösliche Krystalle, die bei 295° C. schmelzen; es löst sie in etwa 25 Th. kochenden Wassers und scheidet sich beim Erkalten der Lösung wieder aus. Eisenchlorid gibt mit Diaphtol eine schöne Grünfärbung, die auch zu dessen Nachweis im Harne benutzt werden kann.

Wird wie das Aseptol angewendet.

Literatur: *L. Guinard,* Société méd. de Lyon, Séance du 29. Nov. 1893 und Provence méd. 1893, pag. 611. — *E. Merck's* Jahresb. f. d. Jahr 1893, pag. 45.

Loretin, 



m-Jod-o-Oxychinolin-ana-Sulfonsäure. Loretinum.

Die oben genannte, von *Ad. Claus* zuerst dargestellte Verbindung wurde von *Schinzinger* wegen ihres Gehaltes an Jod, das in diesem Falle mit einem Chinolinderivate verbunden ist, als Ersatzmittel des Jodoforms empfohlen. Hierzu soll es sich wegen seiner völligen Geruchlosigkeit, Ungiftigkeit und Reizlosigkeit eignen.

Die Darstellung des Präparates geht vom Orthooxychinolin aus, welches beim Sulfoniren ausschliesslich in die Orthochinolin-ana-Sulfonsäure übergeht. Durch Jodiren dieser wird die m-Jod-o-Oxychinolin-ana-Sulfonsäure erhalten. Es werden zu diesem Zwecke äquivalente Mengen von Oxychinolinsulfonsäure, Kaliumcarbonat und Jodkalium in einer wässerigen Lösung erhitzt, welcher eine Menge Chlorkalk entsprechend 1 Atom freien Chlors zugesetzt wurde. Nach dem Erkalten dieser Mischung wird derselben eine genügende Menge Chlorwasserstoff zugesetzt. Das in dieser Weise erhaltene Reactionsproduct, das Calciumsalz der Jod-Oxychinolinsulfonsäure, stellt ein orangerothes krystallinisches, in Wasser kaum lösliches Pulver dar. Aus diesem erhält man die freie Säure, indem man das Salz durch Salzsäure zerlegt. Man reinigt die Säure, indem man sie wiederholt in lösliche Alkalisalze überführt, aus welchen die Salze durch verdünnte Säuren rein abgeschieden werden.

Das Loretin bildet ein gelbes, krystallinisches, geruchloses Pulver, welches in Wasser und auch in Alkohol nur wenig löslich (bei gewöhnlicher Temperatur noch nicht 0·5 Procent), in Aether und Oel unlöslich ist. Es schmilzt bei 270° C. unter Zersetzung und Entwicklung von Joddämpfen.

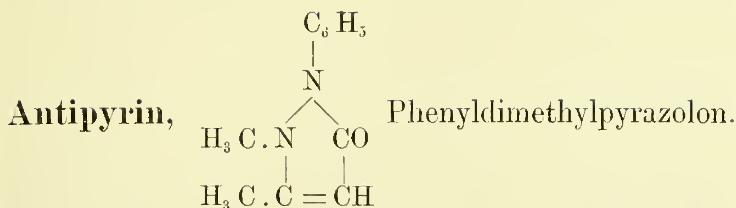
Mit Aether, Oel und Collodium bildet es Emulsionen. Als Sulfonsäure bildet das Loretin mit Metalloxyden Salze: von diesen

sind die Alkalisalze mit orangerother Farbe in Wasser leicht löslich; das Kalksalz ist in Wasser unlöslich, die Loretingaze wird mit dem schön rothen Kalksalze derart imprägnirt, dass in der mit Natronsalzlösung getränkten Gaze durch Eintauchen derselben in Chlorcalciumlösung das unlösliche Kalksalz in dem Gewebe niedergeschlagen ist.

Anwendung. Auf die frische geschlossene Wunde in Form von 5—10procentigem Loretincollodium als Deckverband. In Höhlenwunden als Loretinpulver oder Loretingaze, in Höhlengänge in Form von 5—10procentigen Salben- und Loretinstäbchen letztere mit Cacaobutter. Artificielle Erytheme und Ekzeme hat *Schinzinger* nach Anwendung des Erythems nie beobachtet, wohl aber wurden hartnäckige Jodoformekzeme durch Loretin rasch zur Heilung gebracht. Als Streupulver theils rein, theils vermischt mit Talg, Amylum, Magnesia usta bewährte es sich in der Behandlung von Furunkeln, Phlegmonen der Extremitäten, ausgebreiteten Brandwunden. Bei einem Erysipel des Unterschenkels mit Blasenbildung und Fieber von 39·2° brachte eine ergiebige Bepinselung des ganzen Unterschenkels mit Loretincollodium schon anderen Tages die Temperatur auf 37·5° C.

Zur Herstellung feuchter Verbände empfehlen sich 1- bis 6procentige Lösungen des neutralen Natronsalzes des Loretins. *G. Fenzling* und *Metz* (Thierärztl. Wochenschr. 1893, Nr. 39) fanden das Loretin bei der Wundbehandlung in der Veterinärpraxis ebenfalls gut brauchbar.

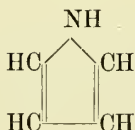
Literatur: Prof. *Schinzinger*-Freiburg i. B., Ueber ein neues Antisepticum, das Loretin. Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Naturforscher u. Aerzte zu Nürnberg. 1893.



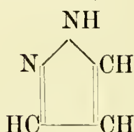
Oxydimethylchinizin, Analgesin, Anodynin, Phenazon, Phenylon, Parodyn, Sedatin.

Unter den auf synthetischem Wege dargestellten Antipyreticis ist Antipyrin dasjenige, welches sich in der Therapie die am meisten ausgebreitete Anwendung errungen hat. Es verdankt seine Entstehung dem Streben, durch Substitution des als Kern des Chinins angenommenen Chinolins zu einem dem Chinin nahestehenden oder dasselbe völlig ersetzenden Fiebermittel zu gelangen. Thatsächlich hielt der Entdecker des Antipyrins, *Ludwig Knorr,* dasselbe ursprünglich für ein Derivat des Chinolins; aus diesem leitete er die Entstehung einer als „Chinizin" bezeichneten Base ab, aus der weiterhin das Oxymethylchinizin entstanden sein sollte. Mit letzterem Namen bezeichnete nämlich *Knorr* die Substanz, welche von *Filehne* unter dem Namen Antipyrin in den Arzneischatz eingeführt wurde. Weitere Untersuchungen belehrten dann *Knorr,* dass das Antipyrin keineswegs ein Derivat des Chinolins darstellt, sondern als ein Derivat des dem Pyrrol nahestehenden hypothetischen Pyrazolons aufzufassen ist.

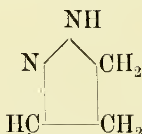
Wird im Pyrrol,



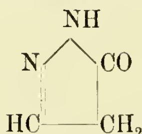
eine CH'''-Gruppe durch N ersetzt, so entsteht das



Pyrazol, die Muttersubstanz des Antipyrin. Es geht nämlich durch Reduction das Pyrazol unter Aufnahme von 2 Atomen Wasserstoff zunächst in

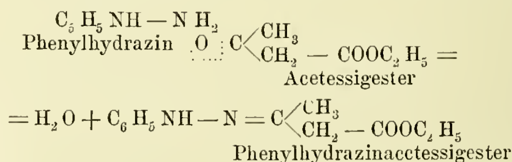


Pyrazolin über; denkt man sich in diesem eine CH_2-Gruppe durch die CO-Gruppe ersetzt, so gelangt man zu dem hypothetischen



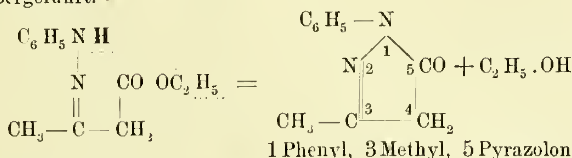
Pyrazolon, aus dem durch Einführung von 2 Methyl $= CH_3$-Gruppen und 1 Phenyl $= C_6H_5$-Gruppe das Dimethylphenylpyrazolon = Antipyrin entsteht. Diese letzte Phase der Bildung des Körpers ist in der folgenden Schilderung näher erörtert.

Darstellung. Das Antipyrin wird durch Condensation von Acetessigäther mit Phenylhydrazin unter Abspaltung von Alkohol und Wasser und nachfolgender Methylirung des Productes dargestellt. *) (Es werden 100 Grm. Phenylhydrazin zu 125 Grm. Acetessigester gegeben.) Hierbei spaltet sich zunächst Wasser ab, wobei wahrscheinlich der Phenylhydrazinacetessigester entsteht:



*) Das Phenylhydrazin erscheint uns nach seiner Zusammensetzung als ein Anilin $C_6H_5.NH_2$, in welchem ein Atom H der NH_2-Gruppe durch den einwerthigen NH_2-Rest ersetzt ist, demnach $C_6H_5.NH.NH_2$. Man stellt das Phenylhydrazin, sowie die aromatischen Hydrazine überhaupt durch Reduction der entsprechenden Diazoverbindungen dar. Der Acetessigäther, $CH_3-CO-CH_2-COO.C_2H_5$, lässt sich auffassen als Essigsäureäthyläther, $CH_3-COO.C_2H_5$, in welchem ein Atom H in der CH_3-Gruppe durch den Acetylrest $CH_3.CO$ ersetzt ist.

Nachdem das gebildete Wasser abgehoben, wird das ölige Condensationsproduct etwa 2 Stunden im Wasserbade erwärmt, bis eine Probe beim Erkalten oder Uebergiessen mit Aether ganz fest wird. In dieser Phase der Darstellung wird der Phenylhydrazinacetessigester unter Abspaltung von Alkohol in einen Abkömmling des Pyrazols, in Phenylmethylpyrazolon, übergeführt.

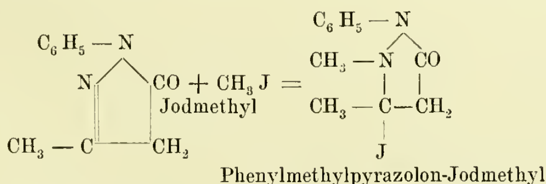


1 Phenyl, 3 Methyl, 5 Pyrazolon

Um das Phenylmethylpyrazolon zu gewinnen, wird die noch warme, flüssige Masse unter Umrühren in wenig Aether eingegossen, die ausgeschiedene weisse Krystallmasse in Aether gewaschen und bei 100° C. getrocknet.

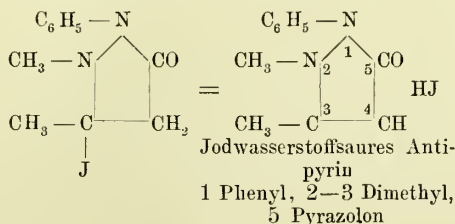
Um nun aus dem Phenylmethylpyrazolon das Antipyrin darzustellen, erhitzt man es mit gleichen Gewichtstheilen Jodmethyl und Methylalkohol im geschlossenen Rohre einige Zeit auf 100° C. Die durch ausgeschiedenes Jod dunkelgefärbte Reactionsmasse wird durch Kochen mit schwefliger Säure entfärbt, der Alkohol abdestillirt und aus dem Rückstande das Antipyrin durch Natronlauge als schweres Oel abgeschieden. Durch Ausschütteln mit ziemlich viel Aether, in welchem es nicht mehr gut löslich ist, und Eindampfen der ätherischen Lösungen erhält man das Antipyrin in farblosen, glänzenden Blättchen.

Dieser letzte Theil der Darstellung verläuft wieder in zwei Phasen, in deren ersterer dem Phenylmethylpyrazolon durch Erhitzen mit Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung zunächst ein Molecül Methyljodid = CH_3J angelagert wird:



Phenylmethylpyrazolon-Jodmethyl

In der zweiten Phase zerfällt das so entstandene Additionsproduct unter Abspaltung von Jodwasserstoff in Dimethylphenylpyrazolon — Antipyrin und Jodwasserstoff, beziehungsweise es bildet jodwasserstoffsaures Antipyrin, aus welchem, wie oben bemerkt, die freie Base durch Natronlauge abgeschieden wird.



Jodwasserstoffsaures Antipyrin
1 Phenyl, 2—3 Dimethyl, 5 Pyrazolon

Das käufliche Antipyrin kommt als weisses krystallinisches Pulver in den Handel; aus heissem Wasser krystallisirt es in säulenförmigen Krystallen; das reine Präparat schmilzt bei 113° C., es ist leicht löslich in Wasser (etwa in dem gleichen Gewicht kalten Wassers); ebenso leicht löst es sich in Alkohol und in Chloroform, dagegen erst in 50 Th. Aether. Es stellt eine kräftige Base dar, die sich mit Säuren zu Salzen verbindet, doch ist sie abweichend von anderen Basen gegen Lackmuspapier neutral.

Zur Identificirung des Antipyrins sind die folgenden Reactionen verwerthbar: Durch Eisenchlorid wird die wässerige Lösung des Antipyrins, selbst in einer Verdünnung von 1:100.000 wahrnehmbar, tief roth gefärbt, die Farbe verschwindet auf Zusatz von Schwefelsäure; durch salpetrige Säure, rauchende Salpetersäure, entsteht in verdünnter (1procentiger) Lösung eine blaugrüne Färbung, in concentrirter Lösung scheiden sich blaugrüne, derbe Krystalle von Isonitrosoantipyrin aus. Kocht man Antipyrin mit nicht zu verdünnter Salpetersäure, so entsteht eine kirschrothe Färbung, die auf Zusatz von Ammoniak in Gelb übergeht.

Nach *Rank* sollen 2 Th. Antipyrin in 1 Th. heissem Wasser löslich sein, nach *Vulpius* trübt sich eine in dieser Weise bereitete Lösung schon nach 2—3 Stunden bei Zimmertemperatur. Eine Lösung von 1 Th. Antipyrin in 10 Th. kaltem Wasser bleibt klar.

Das Antipyrin sei farblos und gebe mit 2 Th. Wasser eine ungefärbte oder nur schwach gelblich gefärbte Lösung. Die Lösung soll neutral reagiren. Auf unorganische Verunreinigungen wird in bekannter Weise geprüft.

Physiologische Wirkung. *Demme* beobachtete bei seinen Thierversuchen, dass das Antipyrin in grösseren einmaligen Gaben (bei Fröschen von 0·35 Grm., bei Kaninchen von 1·0 Grm. an) wesentlich durch seine Einwirkung auf das Herz, durch Herzlähmung, tödtet. Bei der Einverleibung kleinerer Gaben (bei Fröschen von 0·03 Grm., bei Kaninchen von 0·5 Grm. an) zeigten sich vor Allem Veränderungen des centralen Nervensystems; zuerst trat Reizung der verschiedenen centralen Apparate (Hirn, verlängertes Mark, Rückenmark), dann Lähmung derselben ein. Die anfängliche Reizung des centralen Nervensystems erstreckte sich sowohl auf die musculomotorischen als die vasomotorischen Centren, sie bewirkte allgemeine tetanische Muskelkrämpfe, sowie Steigen des Blutdruckes. Die spätere Lähmung der Nervencentren war ersichtlich aus dem schliesslichen Schwinden der Reflexerregbarkeit und dem trotz der Integrität des Herzens continuirlichen Sinken des Blutdruckes. Er zählt das Antipyrin zur Classe der allgemeinen Protoplasmagifte. Bei directer Injection in die Muskelsubstanz tritt rasch Unerregbarkeit derselben auf. Hieraus erklärt sich die bei grossen Gaben Antipyrin so schnell erfolgende Herzlähmung. Kommt dagegen bei kleineren Dosen die Wirkung

auf das Herz nur unerheblich zur Geltung, so muss bei der hierdurch ermöglichten gleichmässigen Vertheilung im Körper nothwendig auch seine Einwirkung auf die Nervencentren hervortreten. Bei geringeren Graden von Antipyrinvergiftung empfiehlt sich nach den Versuchen von *Demme* die subcutane Einspritzung kleiner Gaben von Coffeïn zur Erhöhung der Erregbarkeit des Herzmuskels und der Nervencentren.

Das Antipyrin ist bei Gesunden selbst in grossen Dosen ohne Einfluss auf die Körpertemperatur, jedoch hat es nach *Sackur* ebenso wie Chinin, Salicylsäure, Phenacetin und andere Antipyretica einen deutlichen Einfluss auf die Wärmeregulation insoferne, als während dessen Einwirkung die Körperwärme schwerer die Norm verlässt und schneller zu derselben zurückkehrt. Andererseits beobachtete *Argutinski*, dass auch bei nicht fiebernden Kindern nach grösseren Gaben die Temperatur um 1—$1^1/_2{}^0$ C. abnahm.

A. Hénocque und *Arduin* beobachteten an einem Meerschweinchen, dem 0·12 Grm. Antipyrin auf 1 Kgrm. Thier beigebracht wurde, ein Herabsinken der Mastdarmtemperatur binnen 2 Stunden von 38 auf 37·5° C., im weiteren Verlaufe bis auf 32·5° C. Es trat im Beginn Parese der Hinterpfoten auf, der Kopf war nach hinten gestreckt, die Empfindlichkeit bei Druck war aufgehoben; später traten klonische, dann tetanische Krämpfe in den Gliedern auf, das Athmen wurde mehr und mehr erschwert und es trat Tod ein. Bei Kaninchen jedoch trat selbst nach Gaben von Antipyrin, welche gross genug waren, Paraplegie und tetanische Krämpfe zu verursachen, kein wesentlicher Abfall der Temperatur ein.

Nach *Chouppe* sind die tetanischen Krämpfe nach Antipyrin verschieden von denen nach Strychnin, indem sie nie durch äussere Reize hervorgerufen werden, auch sich weniger auf die Respirationsmuskeln erstrecken und keine Asphyxie erzeugen. Injicirt man einem Thiere im Zustande des Antipyrinismus eine tödtliche Dosis Strychnin, so treten sofort Strychninkrämpfe auf, die aber nach einer neuen Dosis Antipyrin den Antipyrinkrämpfen Platz machen; diese dauern mehrere Stunden, ohne das Thier zu tödten. Die beiden Substanzen scheinen sich also gegenseitig in ihrer Wirkung abzuschwächen.

Demuth ist geneigt, für das Zustandekommen der Apyrexie durch Antipyrin eine antiparasitäre Wirkung anzunehmen. Andererseits haben die Versuche von *Bettelheim* an curaresirten Hunden, deren Temperatur durch erwärmte Luft künstlich erhöht wurde, gezeigt, dass unter dem Einfluss des Antipyrins die Hauttemperatur gesteigert, hingegen die centrale Temperatur, im Rectum gemessen, herabgesetzt wird, woraus geschlossen werden muss, dass die Abnahme der Temperatur durch die Dilatation der Hautgefässe bewirkt wird.

Bezüglich seiner Einwirkung auf das Blut zeigt das Antipyrin unter allen bisher bekannten synthetisch dargestellten Anti-

pyretica die grösste Indifferenz. Während mittlere Dosen jener bei den meisten Thieren das Oxyhämoglobin in Methämoglobin umwandeln, hat das Phenacetin nur beim fiebernden Thiere, das Antipyrin niemals Methämoglobinämie nach mittleren Dosen zur Folge. Selbst starke Dosen von Antipyrin bewirken keine bleibende Methämoglobinämie. Auch die respiratorische Capacität des Blutes wird erst von grösseren Dosen Antipyrin entschieden herabgesetzt. Es beschränkt sich daher das Verhalten des Antipyrins dem Blute gegenüber in mittleren Dosen darauf, dass es ebenso wie das Phenacetin nur eine Fixation des Sauerstoffs an das Hämoglobin zur Folge hat. Keineswegs erzeugt es jedoch, wie die Anilide, Methämoglobinämie mit Zerstörung der Blutkörperchen *(Schmitt).*

Auch *Hénocque* und *Huchard* fanden bei Thieren, welche mit Antipyrin vergiftet wurden, erst in der asphyktischen Periode das Oxyhämoglobin durch reducirtes Hämoglobin ersetzt.

Hénocque beobachtete ferner, dass dem Antipyrin eine hämostatische Wirkung zukomme.

Das Antipyrin verlässt den Organismus des Menschen zum Theil unverändert, nach *Umbach* und *v. Nencki* zum kleineren Theil als Aetherschwefelsäure. Beim Hunde sind die gepaarten Schwefelsäuren nach Antipyringebrauch deutlich vermehrt. Auf Zusatz von Eisenchlorid nimmt der Harn nach Antipyringebrauch dieselbe tiefrothe Färbung an, welche man beim Versetzen einer wässerigen Antipyrinlösung mit Eisenchlorid erhält. Die Ausscheidung erfolgt sehr rasch nach der Einnahme des Mittels, erreicht 3—4 Stunden später ihr Maximum, schwindet jedoch erst nach 12—24 Stunden vollkommen. Um die Wahrnehmung der Reaction zu erleichtern, ist es zweckmässig, den Harn früher mit Kohle zu entfärben. Enthält der Urin wenig Antipyrin, so wird er zunächst zur Syrupconsistenz eingedampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol ausgezogen.

Cahn fand im Antipyrinharn des Menschen die Menge der Aetherschwefelsäuren nicht vermehrt. Letztere Thatsache empfiehlt das Mittel gegenüber jenen Antipyreticis, welche als Aetherschwefelsäuren ausgeschieden werden, indem letztere, worauf namentlich *Brieger* aufmerksam machte, nach längerer Verabreichung eine Verarmung des Organismus an Schwefelsäure bewirkten.

Bei Kaninchen und Hunden entsteht durch subcutane Injection von 1—2 Grm. Antipyrin Gefühllosigkeit des betreffenden, auch des entgegengesetzten Gliedes. Dosen von 1—2 Cgrm. setzen bei Fröschen die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks herab.

Nach Injection grösserer Gaben von Antipyrin in die Venen beobachtete *Casimir* eine Zunahme der arteriellen Spannung, zugleich eine Verminderung des Volums der Niere, hierbei nahm im Beginne die Harnmenge ab, erreichte aber bald die normale Höhe.

Die Beobachtung *Müller's,* dass das Mittel bei fiebernden Typhuskranken die Stickstoffausfuhr herabzusetzen fähig ist, ist bis jetzt noch vereinzelt.

Die Versuche über die therapeutische Wirkung des Antipyrins, welche *Filehne* und nach ihm *Guttmann, May, Rank, Korányi, Meissen* und eine grosse Anzahl französischer englischer und italienischer Autoren an einem grossen Krankenmateriale ausführten, ergaben, dass diese Base von allen bis dahin empfohlenen, künstlich dargestellten Antipyreticis am verlässlichsten und mit den geringsten unangenehmen Nebenerscheinungen wirkt. Der antipyretische Effect wird zumeist schon nach Darreichung von 1—1·5 Grm. Antipyrin in $^1/_2$—1 Stunde nach Darreichung des Mittels erreicht. Der Temperaturabfall geht allmälig und gleichmässig vor sich und beträgt 1—2°, manchmal selbst 3 bis 4° C., so dass die Temperatur selbst eine subnormale wird. Das Maximum des Abfalles ist meist nach 3—5 Stunden erreicht und die Temperatur verharrt auf dem niedrigen Standpunkt je nach der Grösse der verabreichten Dosis und der Intensität des vorhandenen Fiebers, zumeist 7—9, zuweilen selbst 15—18 Stunden. Alsdann geht der Anstieg in den meisten Fällen ohne Schüttelfrost langsam zur früheren Höhe zurück. Um eine solche andauernde antipyretische Wirkung zu erzielen, müssen 5—6 Grm. Antipyrin innerhalb 1—3 Stunden in der Weise gereicht werden, dass man in je einer Stunde, nachdem man sich früher durch eine kleine Probedosis von der Toleranz des Mittels überzeugt hat, je 2 Grm., 2 Grm. und 1 Grm., respective 2 Grm. verabfolgt. Im Allgemeinen ist es aber sicherer, mit 0·5—1·5 Grm. Antipyrin die antipyretische Medication zu beginnen und nach 2 Stunden mit je 1 Grm., eventuell auch 2 Grm. nachzufolgen.

Zugleich mit der Temperatur sinkt auch die Frequenz des Pulses, jedoch nicht in gleichem Masse; es ist sogar in manchen Fällen trotz bedeutender Temperaturerniedrigung ein gänzliches Fehlen der Pulsveränderung constatirt worden. Der Tonus des Gefässsystems wird entsprechend dem Abfall der Temperatur erhöht, die ursprünglich dikrote Pulscurve

verschwindet. Beim Fiebernden wird das Sinken der Temperatur durch eine deutliche Erweiterung der Hautgefässe eingeleitet. Die Entfieberung geht bei den meisten Kranken zugleich mit dem subjectiven Gefühl der Erleichterung einher. Der Kopfschmerz lässt nach und ein wohlthuender Schlaf stellt sich ein. Jedoch entspricht dem Temperaturminimum meistens ein Ansteigen der Frequenz. In gleicher Weise wird die Athmungsthätigkeit günstig beeinflusst.

Da der Temperaturabfall bei Gaben über 1·0 selbst auf 34° C. herabgehen kann, so räth *Pusinelli*, möglichst zu individualisiren, schwächlichen Patienten nur 1 Grm. pro dosi entweder stündlich oder 2—3stündlich bis zu 4—7 Grm. während des Tages zu geben, in der Privatpraxis probeweise mit 0·5 zu beginnen, etwa alle 1—2 Stunden diese Gabe nehmen zu lassen und, wo nöthig, mit Vorsicht bis zu 2 Grm. zu steigern. Um Typhuskranke längere Zeit fieberfrei zu halten, sind grosse Mengen erforderlich. So verbrauchte *Pusinelli* für 2 Fälle von Typhus innerhalb 18, beziehungsweise 22 Tagen 43, beziehungsweise 57 Grm., jedoch ohne allen Nachtheil. Eine Gewöhnung an das Mittel trat nicht ein, doch war die Reaction bei vielen Kranken auf die erste Gabe besonders stark.

Wie bei allen antipyretischen Mitteln, so ist auch beim Antipyrin die temperaturherabsetzende Wirkung grösser, wenn diese mit der natürlichen Fieberremission zusammenfällt.

Wenn auch das Antipyrin einen specifischen Einfluss auf den Ablauf eines fieberhaften Krankheitsprocesses nicht zeigt, so dass es nur als blosses Entfieberungsmittel in Betracht kommt, so ist doch die Einwirkung des Mittels bei den verschiedenen fieberhaften Krankheiten keine ganz gleichartige. Besonders günstig wirkt das Antipyrin beim Abdominaltyphus. Oft reichen in frischen Fällen schon 2 Grm. hin, um die hohe Febris continua herabzudrücken und die Temperaturcurve in eine stark remittirende umzuwandeln, die eine baldige Defervescenz vorbereitet. Wird das Mittel erst gegen das natürliche Ende des Krankheitsverlaufes gereicht, so findet ebenfalls eine erhebliche Beschleunigung der Entfieberung statt.

Nach *Cahn* tritt in Folge Verabreichung von Antipyrin regelmässig eine Vermehrung der Harnmenge mit Sinken des specifischen Gewichtes ein. Nach den sphygmographischen

Messungen von *v. Noorden* wird dabei der arterielle Druck weder nach oben, noch nach unten wesentlich beeinflusst, hingegen nimmt die Spannung der Arterienwand in vielen Fällen mit der Abnahme der Temperatur bedeutend zu.

Auch bei croupöser Pneumonie bewirkt das Mittel rasches Absinken der Temperatur, der Puls wird kräftiger, verliert aber nur sehr langsam seine erhöhte Frequenz. Jedoch äussert das Mittel auf die Schwere und Dauer der Krankheit keinen essentiellen Einfluss.

Bei acutem Gelenksrheumatismus wurde es in grösseren Dosen sehr wirksam befunden. Die Anschwellung der Gelenke, Schmerz und Fieber schwinden rasch, die Dauer der Krankheit wird abgekürzt und selbst frische Endo- und Pericarditis werden günstig beeinflusst. Nichtsdestoweniger darf das Antipyrin als Specificum gegen Gelenksrheumatismus oder als Ersatz der Salicylsäure bei derselben nicht aufgefasst werden; es gibt Fälle, welche nicht auf Antipyrin reagiren, wie es auch Fälle gibt, bei denen die Salicylsäure wirkungslos bleibt (*P. Guttmann* und *Roger*).

Gegen Intermittens war das Antipyrin ohne jegliche Wirkung.

Das hektische Fieber wird schon durch kleinere Gaben von 0·5 Grm. um mehrere Zehntelgrade herabgesetzt.

Um nicht durch die Zufuhr von zu grossen Mengen Antipyrin üble Folgen einer solchen Medication hervorzurufen, verfährt *Pribram* bei Behandlung des hektischen Fiebers (mit Ausschluss von Complicationen septischen oder pyämischen Ursprunges) in folgender Weise: Nachdem man sich einige Tage hindurch durch zweistündliche Messungen über den Fieberverlauf orientirt hat, gibt man am ersten Versuchstage eine halbe Stunde vor Beginn des Fiebers zwei Esslöffel einer 1procentigen Antipyrinlösung und darauffolgend stündlich einen Esslöffel, bis die Temperatur unter 38° C. sinkt. Am zweiten Beobachtungstage wird man, nach den Erfahrungen des ersten, da, wo die Gaben genügten, bei derselben Dosis bleiben, wo sie nicht genügten, dagegen eine $1^1/_2$—2procentige Lösung anwenden und bei eintretendem Erfolge 5—6 Tage in derselben Weise fortfahren. Nach dieser Zeit wird man die letzte angewendete Gabe versuchsweise fortlassen, nach einigen Tagen auch die nächste und so fort, aber selbst nach dem gänzlichen Ausbleiben von Temperaturen, welche 38° C. überschreiten, noch eine Präventivgabe eine halbe Stunde vor dem muthmasslichen Eintritt des Fiebers durch mehrere Tage hindurch reichen, und wenn auch in diesem Falle kein Fieber mehr eintritt, das

Antipyreticum ganz fortlassen, um es beim Eintritt neuer Fieberbewegungen sofort wieder anzuwenden.

In diesen Fällen, in denen eine Inversion des Fiebers stattfindet, wird man die Präventivgabe einfach wieder kurze Zeit vor dem nun erwarteten Fieber reichen.

Auch dem Antipyrin haften als Fiebermittel Uebelstände an, die der Arzt kennen muss, um das Mittel in richtiger Weise anzuwenden. Abgesehen von den üblen Nebenwirkungen, unter welchen das nicht seltene Sinken der Temperatur auf das Subnormale, die die Entfieberung begleitenden starken Schweisse, das zeitweise wiederkehrende Erbrechen die auffallendsten sind, möchten wir auf eine Angabe von *Pribram* hinweisen, welche dieser bei Gelegenheit der Behandlung des hektischen Fiebers mit Antipyrin ausspricht, und welche, wenn sie auch möglicher Weise nicht nur für das Antipyrin allein, sondern auch für andere Antipyretica Geltung haben dürfte, einer eingehenden Berücksichtigung von Seiten des Praktikers werth ist. *Pribram* macht auf den Umstand aufmerksam, dass, je tiefer die erzielte Entfieberung ausfällt, desto höher beim Wiedereintritt des Fiebers die nachherige Steigerung zu sein pflegt, so dass anstatt des früheren, innerhalb geringerer Breiten schwankenden und nur mässige Abendexacerbation darbietenden Fiebers nun nach starken Morgenremissionen um so grössere Abendexacerbationen auftreten. Diese Erscheinung erklärt *Pribram* damit, dass durch die Arzneigaben die thermoregulatorischen Mechanismen des Körpers zu übergrosser Thätigkeit gezwungen werden, auf welche eine Ermüdung folgen kann, die ihrerseits eine Verminderung der Widerstandskraft, gegen das Heranstürmen der neuerdings sich entwickelnden fiebererregenden Ursachen bedingt. Die Vermuthung *Pribram's,* dass der längere Zeit fortgesetzte Gebrauch grösserer Antipyringaben zu Blutungen disponirt, ist bis jetzt von keiner Seite bestätigt.

C. Engel, der die anticymotischen Eigenschaften des Antipyrins nur sehr gering fand und beobachtete, dass das Antipyrin die Stickstoffausscheidung bedeutend herabsetzt, folgert hieraus, dass das Antipyrin durch Verminderung des Eiweisszerfalles antipyretisch wirkt. Da nämlich mit dem Eiweisszerfall Wärmeproduction einhergeht, so dürfte das Antipyrin zum geringsten Theile in Folge gesteigerter Wärmeabgabe, sondern fast allein durch Verminderung der Wärmeproduction die Entfieberung bewirken.

H. Girard überzeugte sich, dass, wenn man einem Kaninchen, nach Verletzung des regulomotorischen Wärmecentrums eine so grosse Dosis Antipyrin gibt, welche bei einem gesunden Kaninchen Abnahme der Körpertemperatur bewirkt, die nach der Piqûre gewöhnlich zu beobachtende Hyperthermie bei weitem nicht so intensiv ist, wie ohne Antipyringaben. Fast genau denselben Effect

erzielt man, wenn man an einem Thiere, dem man Antipyrin gegeben hat, die Piqûre ausführt. Demgemäss können gewisse trophische Störungen, welche nach längerem Gebrauche von Antipyrin auftreten, auf eine Hemmung gewisser excitomotorischer Rückenmarkscentren zurückzuführen sein, in Folge deren der Gesammtstoffwechsel in seiner Energie herabgemindert wird. Auch in den Versuchen von *R. Gottlieb* setzte das Antipyrin die durch den Gehirnstich bewirkte Temperatursteigerung prompt herab. Während jedoch das Chinin die Körpertemperatur dadurch herabsetzt, dass es die Wärmeproduction bei normalen Thieren um 8—10 Procent vermindert, verhält sich das Antipyrin in der Weise, dass es eine Steigerung der Wärmeabgabe um 10—20 Procent und Steigerung der Wärmeproduction um 5—9 Procent bewirkt. Es sinkt also bei Einfuhr von Antipyrin die Körpertemperatur, weil die Steigerung der Wärmeabgabe die der Wärmeproduction (und zwar um etwa die Hälfte) übertrifft.

In der Kinderpraxis bewährte sich das Antipyrin ebenfalls als Antipyreticum, dabei zeigte sich, dass durch den Temperaturabfall die Pulsfrequenz und die Athmung nicht ungünstig beeinflusst werden; jedoch erbrechen die Kinder beim Gebrauch des Mittels sehr häufig. Für solche Fälle wurde von Einigen die hypodermatische Anwendung des Mittels, von Anderen die per Klysma empfohlen.

Friedländer, welcher das Mittel bei Scarlatina, in einem Falle von Otitis interna suppurativa und bei Bronchitis acuta der Kinder versucht, rühmt den wohlthätigen Einfluss des Mittels auf das Allgemeinbefinden der Kinder. Bei Scharlach beeinflusste es übrigens nur die Katarrhe der Luftwege günstig. Bei Bronchitis acuta der Kinder bewährte sich das Mittel, besonders in jenen Fällen, die mit hohem Fieber einhergingen, während Fälle mit mittleren Temperaturen nur wenig beeinflusst wurden. Auch zeigte sich, dass die gutgepflegten Kinder den schwächenden Nebenwirkungen des Mittels besser widerstanden als die schlecht gehaltenen Kinder armer Eltern, wie dies auch schon *Demme* hervorgehoben.

Nach *Demme* erfolgt der Temperaturabfall, welcher selbst gegen 4·0° C. betragen kann, nur selten innerhalb einer Stunde, zumeist erst im Verlaufe mehrerer Stunden. Besonders charakteristisch für die Antipyrinwirkung, namentlich gegenüber derjenigen des Kairins, findet er die längere, oft über 24 Stunden sich erstreckende Dauer der Apyrexie, sowie das nur sehr allmälig erfolgende Wiederansteigen der Temperatur. Mit dem Sinken der Temperatur, jedoch noch langsamer sich einstellend, geht eine meist während mehrerer Stunden anhaltende Abnahme der Frequenz der Herzcontractionen einher. Gleichzeitig hiermit tritt eine Zunahme der

Spannung der Arterienwandung ein. Der Verlangsamung der Pulsfrequenz geht häufig eine nur kurze Zeit dauernde Zunahme derselben voraus. Die Antipyrinwirkung zeigte sich beim Erysipel, sowie bei der acuten rheumatischen Gelenksentzündung besonders prompt.

Bei schwerer diphtheritischer Infection ist, wegen der hierbei drohenden Herzschwäche, ebenso wie bei sehr heruntergekommenen, eine ausgesprochene Schwächung des Herzmuskels darbietenden Individuen die Anwendung des Antipyrins contraindicirt. Wegen der übergrossen Empfindlichkeit mancher Individuen für die Antipyrinwirkung hebt auch *Demme* die sorgfältige Dosirung dieses Arzneikörpers und Ueberwachung seines Einflusses auf Temperatur und Puls, wenigstens für das Kindesalter, als unerlässlich hervor.

Nach *Lépine* wirkt das Antipyrin als Nervinum. Bei Nichtfiebernden soll es eine Art cerebraler Erregung bewirken, welche er als „ivresse antipyrinique" bezeichnet. Unter dem Einflusse derselben soll es in ähnlicher Weise beruhigend auf die Nerven wirken, wie Morphium und Salicylsäure. Thatsächlich fand *Ungar* das Mittel gegen Hemicranie sehr wirksam und später rühmen es *Martius, Suckling* und *Mandel* bei allen Arten von Neuralgien, ganz besonders bei den lancinirenden Schmerzen der Tabiker.

Martius reichte es in Gaben von 0·5 in 100 Grm. warmen Wassers gelöst bei möglichst leerem Magen. Bleibt nach etwa einer halben Stunde die Wirkung aus, so muss die Gabe wiederholt werden.

Gegen alle möglichen Arten von Kopfschmerzen gab es *John White* zu 1·0 mit gutem Erfolge. *Carta* liess stündlich 0·3 Grm. bis zum Nachlass der Schmerzen nehmen; dabei beobachtete er, zumal bei nervösen und chlorotischen Personen, leichte vorübergehende Anfälle von Herzschwäche.

Gegen Chorea wurde das Mittel von *Wollner, Legroux, Lilienfeld, Laurencin, Hajos, Garyland, Moncorvo, A. Kronfeld* versucht. Einstimmig wird die vorzügliche Wirkung des Antipyrins bei Chorea anerkannt. Die Kinder vertragen hierbei viel grössere Dosen wie im Fieber, und zwar 0·5—3·0 Grm. täglich.

Auch *Germain Sée* rühmt die analgesirende Wirkung des Mittels bei Neuralgien, bei Koliken hepatischen Ursprungs, beim Asthma bronchiale, bei schmerzhaften Herzaffectionen. Bei Migräne wird durch Antipyrin, während des Anfalls genommen, der Schmerz gemildert, jedoch die Dauer des Anfalles nicht herabgesetzt. Gibt man es aber im Stadium der Prodrome, so reichen 2 Grm., öfter auch 1 Grm. hin, um den Ausbruch des Anfalles zu verhindern. *Woltering*, der das Antipyrin in Form der subcutanen Injection als Analgeticum verwendete, hoffte durch diese in vielen Fällen der Morphiuminjection entrathen

zu können. Unwirksam war die Injection in einem Falle von Neuralgie des Occipitalnerven bei einer hysterischen Dame und bei einem an Ischias — wahrscheinlich mit centraler Ursache — leidenden Patienten. In einem anderen Fall von Ischias, bei Trigeminus- und Intercostalneuralgien, bei Pleurodynie, bei Asthma bronchiale, Schmerzen in der Ileocöcalgegend wirkte das Mittel vorzüglich.

Mendel schlägt die Wirkung des Mittels bei Migräne nicht höher an als die seiner gewöhnlichen Verordnung — Natr. salicyl. und Kal. bromat. aa. 1·0—1·5, Früh und Abends $^1/_2$ Pulver — auch schon, weil bei längerem Fortgebrauch des Antipyrins Störungen der Verdauung entstehen, auch warnt er vor Anwendung desselben gegen die schmerzhaften Zustände der Hysterischen. Gerade bei diesen treten die unangenehmen Nebenwirkungen des Mittels sehr häufig auf.

Gegen die Seekrankheit, als eine Affection, welche wahrscheinlich von der Medulla oblongata ausgeht, empfahl *Dupuy* das Antipyrin prophylaktisch zu 3 Grm. pro die 2—3 Tage vor der Einschiffung und während der ersten 3 Tage der Seereise nehmen zu lassen. *Max Cohn* konnte eine prophylaktische Wirkung des Antipyrins gegen Seekrankheit nicht beobachten. Hingegen bewirkten 1—2 Grm. Antipyrin während des Anfalles in einigen Fällen eine vorübergehende Erleichterung.

Bei schmerzhaften Wehen *(Laget, Steinthal)* und gegen die dem Geburtsacte nachfolgenden Schmerzen *(Misrachi)*, bei Menstruationskolik *(Windelschmidt, Chouppe)* wirkt es in Gaben von 2·0, als Klysma applicirt, schmerzstillend und beruhigend.

Auch bei den Krankheiten des Harnapparates findet Antipyrin vielseitige Anwendung. Als Nervinum soll es die Fähigkeit besitzen, Neurosen der Harnsecretion günstig zu beeinflussen, bei Phosphaturie den Harn sauer zu machen *(Peyer)*, bei Diabetes insipidus die Harnsecretion zu vermindern. Als Analgeticum findet es bei den rein nervösen Formen der Nephralgie, aber auch bei krankhaften Zuständen des Nierenbeckens, des Harnleiters, bei den motorischen und sensitiven Neurosen der Blase und des Blasenhalses, bei Hyperästhesie und Neuralgie der Harnröhre erfolgreiche Verwendung. Auch die lästigen Zustände der an Prostatahypertrophie Leidenden werden durch das Antipyrin günstig beeinflusst. Nach einem Klysma von 0·5 bis 2·0 Antipyrin nimmt der Harndrang ab, das Uriniren wird weniger schmerzhaft und leichter. *Vigneron* empfiehlt zur Analgesirung der Blase in jenen Fällen von Cystitis, bei denen die locale Behandlung schmerzhaft ist oder schmerzhafte Contractionen der Blase verursacht, zur Ermöglichung der localen Behandlung bei

nicht ausgedehnter Blase vor der Einträufelung oder Auswaschung 10—20 Grm. einer 4procentigen Antipyrinlösung einzuspritzen und 10 Minuten in der Blase zu lassen. Bei ausgedehnter Blase genügt es, direct nach der Auswaschung 60—120 Grm. einer 0·5—1procentigen Antipyrinlösung einzuspritzen und in der Blase zu lassen. Zur Analgesie der Pars prostatica träufelt man 10—20 Tropfen einer 5—20procentigen Lösung in dieselbe ein; dabei entsteht zunächst lebhaftes Brennen, welchem jedoch sehr bald die Analgesie folgt.

Bei uncomplicirter Otalgia nervosa fand es *Gomperz* von guter Wirkung.

Beim Flecktyphus erreichte *Pribram* mit 1·0—2·0 Antipyrin pro dosi sicher Temperaturerniedrigung, zugleich trat aber auch Collaps ein; besser war der Effect, als das Antipyrin, wie dies *Haas* angibt, in kleinen Gaben, 0·2 alle 2 Stunden Tag und Nacht gegeben wurde, also innerhalb 24 Stunden 2·5 Grm. Nach 2—3tägigem Gebrauch des Mittels sank die Temperatur um $1—2^1/_2{}^0$ C. Die Delirien schwanden rasch und die Kranken fühlten grosse Erleichterung.

Bei fieberlosem Rheumatismus und ohne Exsudat in den Gelenken, auch bei den acuten Gichtexacerbationen, wo salicylsaures Natron wirkungslos blieb, beobachtete *Germain Sée* das Schwinden der Schmerzen nach täglichen Gaben von 4—6 Grm. Antipyrin in einigen Tagen. Auch bei Stenokardie, Angina pectoris, Kardialgien wirkte es schmerzstillend. *Germain Sée* verabreicht gegen neuralgische Schmerzen 3—6 Grm. innerhalb 1 bis 3 Stunden in kleinen Gaben von 0·5—1 Grm. zugleich mit Eiswasser. Letzteres soll die hierbei auftretende Uebligkeit, das Erbrechen und Schwindelgefühl bekämpfen.

Gegen Muskelrheumatismus, Kopfschmerzen der Phthisiker und Neuralgien (*Wolff, Friedrich Merkel*) und bei fieberlosem Gelenksrheumatismus (*Fraenkel* und *Hirsch*) war das Mittel besonders in Form von subcutanen Injectionen in Gaben von 0·25—0·50 Grm. pro dosi von sehr rascher, local schmerzstillender Wirkung. Die einzige Unbequemlichkeit bildet der brennende Schmerz, den die Injection in allen Fällen erzeugt, der jedoch nur eine Minute dauert. Nach *v. Brincken* lässt sich der Schmerz durch vorherige Injection einer 2procentigen Cocainlösung fast gänzlich vermeiden; doch drohen dabei die unangenehmen Nebenwirkungen des Cocains. Setzt man jedoch die zu injicirende Cocainmenge auf 0·004 Grm. Cocain herab, so wird ein hinreichend grosser Hautbezirk unempfindlich, 3—5 Minuten später lässt man die Antipyrininjection folgen.

Bei Keuchhusten beeinflusst das Mittel nach *Windelband, Demuth, Crozer Griffith, Windelschmidt, Sonnenberger* und

Ganghofner ähnlich dem Chinin einzelne Anfälle günstig. *Demuth* verabreicht das Mittel in Lösung 0·1 pro dosi auf das Lebensjahr 3—4mal täglich, des Abends in der Regel eine stärkere Dosis, *Dubousquet-Laborderie* auch in Form von Klysmen.

Die von *Hénoque* hervorgehobene blutstillende Eigenschaft des Antipyrins hat bei innerlicher Behandlung der Hämoptoe *(Moutard-Martin)* den erhofften Erfolg nicht gegeben. *Olikow* fand in schweren Fällen von Hämoptoe das Antipyrin in 2procentiger wässeriger Lösung in Form von Inhalationen von günstiger Wirkung. Eine sichere hämostatische Wirkung wird es bei Epistaxis, Metrorrhagie und bei allen Blutungen aus oberflächlichen Wunden ausüben.

Auf atonische Unterschenkelgeschwüre gestreut, befördert es die Granulation; direct nach dem Einstreuen bewirkt es einen brennenden Schmerz, der 5—15 Minuten andauert. Je nach der Tiefe und Flächenausdehnung des Geschwüres bedarf es 4—14 Tage, um dasselbe mit Granulationen auszufüllen, die definitive Heilung durch Vernarbung wird dann mittelst Silbernitrat oder Jodoform beendet *(Bosse)*.

Als üble Nebenwirkungen des Antipyrins treten verschiedene Exantheme auf, welche aber selbst bei Fortgebrauch des Medicamentes verschwanden, in Fällen von Typhus masernähnliches Exanthem, ausserordentliche Entwicklung von Miliaria alba, in einem anderen Falle starke Urticaria *(Alexander)*, ferner erythemartiges Exanthem *(Cahn, Brocq)*, umschriebene Erytheme auf der Haut des Scrotums und auf der Glans penis *(Short, J. Moeller)*, blutige Quaddeln an den Füssen *(Bielschofsky)*, herpesähnliche Bläschen oder Schwellungen der Schleimhaut an den Orificien (Lippen, Gehörgang, Conjunctiva).

Das Exanthem darf nicht als Zeichen der Sättigung des Organismus mit dem Mittel betrachtet werden, da es unter Fortgebrauch desselben schwindet; auch ist das Auftreten desselben unabhängig von der Menge, die genommen wurde. Zumeist werden die Streckseiten der Gelenke befallen, in zweiter Linie der Rumpf, und zwar der Rücken mehr als der Bauch. Der Hals, noch mehr das Gesicht bleiben zumeist frei. Es verschwindet nach 8 Tagen nach etwa 5tägiger Blüthe und belästigt die Kranken nur durch das Jucken, das es verursacht. Die Zeitdauer, in welcher das Exanthem nach Einnahme des Antipyrins auftritt, ist eine verschiedene. Bald erscheint es nach mehrtägiger Einnahme, bald tritt es viele Tage, nachdem das Mittel genommen und ausgesetzt wurde, auf (Spätexanthem, *Eichhorst*), bald in Minuten und Stunden nach Einnahme des Mittels (Frühexanthem, *Eichhorst*).

Auch Erbrechen tritt nicht selten auf, in einzelnen Fällen sogar regelmässig (besonders bei Kindern), bei Frauen im Allgemeinen häufiger wie bei Männern. Es erfolgt meist sofort, seltener erst einige Stunden nach der Eingabe. Manchmal werden die Kranken nach weiteren Gaben weniger empfindlich. Wichtig ist, dass kurz vor und nach dem Einnehmen des Mittels keine grössere Menge Flüssigkeit getrunken werde. Das Auftreten von Erbrechen kann durch Verabreichung des Medicamentes per anum umgangen werden. In einzelnen Fällen trat bei Typhuskranken auch Collaps ein, in anderen Fällen stieg die Temperatur unter Schüttelfrost rasch in die Höhe.

Gegen das manchmal sehr lästige Auftreten von Schweiss reichte *v. Noorden* Agaricin (2 Pillen mit je 5 Mgrm.) oder Atropin (1 Mgrm. pro die) mit bestem Erfolge ohne Beeinträchtigung der antifebrilen Wirkung des Antipyrins.

Es wurden als üble Nebenwirkungen des Antipyrins überdies beobachtet, wenige Minuten nachdem Patient die Dosis von nur 1 Grm. genommen hatte: sehr starkes Hitzegefühl am ganzen Körper, Luftmangel und heftiges Herzklopfen. Im Gesichte hochgradige Cyanose, die Frequenz des Pulses und der Respiration gesteigert. Unter Anwendung von Analepticis verschwanden die Erscheinungen nach etwa einer halben Stunde allmälig *(P. Guttmann)*. Um derlei Zufällen, welche möglicher Weise von einer Idiosynkrasie herrühren, zu entgehen, empfiehlt *Guttmann* die Anfangsdosis niedriger, etwa zu 0·5 Grm. zu nehmen.

In einem Falle von Abdominaltyphus bei einer 8monatlichen Gravida beobachtete *Lutaud* nach Darreichung von 1 Grm. Antipyrin in 2—3stündlichen Intervallen einen Temperaturabfall bis 35° C. mit hochgradigem Collaps und intensiver Cyanose. Durch künstliche Erwärmungsversuche gelang es erst nach 18 Stunden wieder, die Temperatur von 37·5° C. zu erreichen. *Lutaud* betont, dass, während kleinere Dosen nicht hinreichen, den gewünschten Temperaturabfall zu bewirken, nur wenig grössere Dosen alsbald Collapserscheinungen hervorrufen.

Bernoullie berichtet über eine conträre Wirkung des Antipyrins. Bei einer 52jährigen Frau traten im Verlaufe eines subacuten und fieberlosen Gelenksrheumatismus und jedesmal nach dem Gebrauche von Antipyrin peracute Fieberanfälle auf.

Aus einem von *D. J. Leeck* und *W. Hunter* erstatteten Berichte über die Umfrage des therapeutischen Comités der British Medical Association bezüglich der Erfolge und Nebenerscheinungen nach Anwendung von Antipyrin (auch von Antifebrin und Phenacetin) ersehen wir, dass in 220 Berichten über Antipyrin 27 Procent der Beobachter unangenehme Nebenerscheinungen bemerkten, und zwar Hinfälligkeit, Collaps, synkopische Anfälle, Herzschwäche, Cyanose, Schweisse, vasomotorische Schmerzen, pneumonische Congestionen, Collaps und Tod in einem Falle von rheumatischem Fieber, Sprachverlust auf 24 Stunden, Dyspnoe, Salivation, Urticaria etc. Doch ergab sich dabei, dass bei Dosen von 0·6 Grm. und darunter so gut wie keine Nebenwirkungen zu verzeichnen waren, während solche bei Dosen von 1 Grm. an häufiger auftraten; die Häufigkeit der Nebenerscheinungen erwies sich ziemlich proportional der Höhe der Dosis.

Dosirung. Innerlich: Kindern als Antipyreticum 3mal nach einander von Stunde zu Stunde so viel Decigramm, als das Kind Lebensjahre zählt. Reicht man mit der Gabe nicht aus, so steigt man Decigramm um Decigramm *(Penzoldt)*. Nach *Argutinski* beträgt die Dosis, welche niemals öfter als 3mal täglich gereicht werden darf, für Kinder von 1/2—1 Jahr 0·2 Grm., von 1—3 Jahren 0·3 Grm., von 4—5 Jahren 0·3 bis 0·4 Grm., von 6—8 Jahren 0·5—0·6 Grm., von 10—12 Jahren 0·6 bis 0·8 Grm. Nach *Demme* bedürfen beim Kinde unterhalb des ersten Lebensjahres grössere Einzelgaben als 0·2, beim Kinde bis zum fünften Lebensjahre solche über 0·5 einer sehr sorgfältigen Ueberwachung.

Erwachsenen 0·5—1—3 Grm. pro Dosis. Bei höheren Temperaturen sind 4—8 Grm. in 2—3 Dosen pro die nöthig; in den späteren Wochen des Typhus, beim Fieber der Phthisiker reichen 2—3 Grm., um den Patienten 12 Stunden lang fieberfrei zu halten. Gegen Neuralgien, je nach der Intensität, 3mal täglich 0·5 bis 1—1·5—2 Grm. in Pulverform. Nach 4mal 2 Grm. täglich traten gastrische Störungen und grosse Abgeschlagenheit auf *(Mendel)*.

Die subcutane Anwendung des Antipyrins wurde von *Rank* empfohlen, weil, auf diesem Wege applicirt, zur Erzielung des Temperaturabfalles eine viel kleinere Gabe, gewöhnlich 2 Grm., ausreicht, auch tritt die Wirkung rascher ein. Die Injection erzeugt heftigen Schmerz an der Einstichstelle, und da man zum mindesten vier Spritzen injiciren müsste, um einen antipyretischen Effect zu erzielen, so wird sich hierfür diese Applicationsmethode nicht oder nur für Ausnahmsfälle empfehlen. *Alexander* und *Hays* beobachteten überdies auch Bildung gangränöser Partien und Abscesse an der Einstichstelle. *Germain Sée* wendet die subcutane Injection

des Antipyrins zum Zwecke der Analgesirung an, hauptsächlich aber um dem schädlichen Einflusse des Mittels auf die Magenverdauung zu entgehen. Man verwendet zur Injection eine 50procentige Lösung (Antipyrin, Aq. dest. aa. p. aequ.). Die Lösung wird mit sterilisirtem Wasser bereitet. Die Dosis pro Injection beträgt eine halbe bis eine ganze Spritze (0·25—0·5 Grm. Antipyrin). Bei längerer Aufbewahrung der Lösung färbt sich dieselbe gelbbräunlich, ohne dass dadurch ihre Wirksamkeit beeinträchtigt würde.

Als Klysma. Man löst die betreffende Dosis (s. o.) in 50 Grm. lauwarmem Wasser und befördert dieselbe mit einer kleinen gläsernen Spritze in den Mastdarm. Wird Alles zurückbehalten, so ist die Wirkung vom Mastdarm aus intensiver als per os.

Das Antipyrin geht als sehr reactionsfähiger Körper mit einer grossen Anzahl von Substanzen, welche als Arzneimittel Anwendung finden, Verbindungen ein, die theils als Niederschläge ausfallen, theils Farbenreactionen, theils Veränderungen der Aggregationszustände verursachen. In Kürze lässt sich die Unverträglichkeit des Antipyrins mit anderen Arzneimitteln auf folgende Regeln zurückführen: 1. Beim Verreiben von Antipyrin mit Euphorin tritt eine Verflüssigung der Mischung ein. Es bildet sich eine ölige Flüssigkeit, welche sehr wenig in Wasser löslich ist, sich hingegen leicht in Alkohol, Aether, Chloroform und fetten Oelen löst und nach längerem Schütteln mit Wasser fest wird (*W. A. Suchanek,* Pharm. Presse. 1891, 11). Natrium salicylicum wird beim trockenen Zusammenreiben mit Antipyrin flüssig, β-Naphtol unter gleichen Bedingungen feucht. 2. Antipyrin wird aus seiner Lösung gefällt: Durch Gerbsäure und alle gerbsäurehältigen Tincturen, Infuse und Decocte, durch Chloralhydrat in concentrirter Lösung, nicht aber verdünnter, ferner durch Liqu. Arsenic. Hydrargyrum jodat., Hydrargyr. bichlor., auch Tinct. Jodi erzeugen einen in sehr viel Wasser löslichen Niederschlag. Calomel wird beim Erwärmen der Lösung reducirt. 3. Die Lösungen des Antipyrins werden entfärbt: Durch verdünnte Blausäure gelb, durch verdünnte Salpetersäure blassgelb, durch salpetrige Säure grün (Isonitrosoantipyrin), durch Amylnitrit und Spir. aether. nitrosi bei Entstehung freier Säure ebenfalls grün, durch Eisenoxydsalze blutroth. 4. Liq. Kali permangan. verursacht sofortige Reduction; Natrium bicarbonicum entwickelt Essigäthergeruch; Chininsalze und Coffeinsalze erlangen ein erhöhtes Löslichkeitsverhältniss in Wasser. Antipyrin und Carbolsäure fällen sich schon in verdünnten Lösungen gegenseitig aus. Auf Zusatz von Spiritus oder Glycerin wird die Lösung wieder klar (Pharm. Ztg. 1891, 75).

1. Antipyrini 1·0
Vini Tokayens.
Aq. destill. aa. 25·0
Syrup. Flor. aurant. 50·0
M. D. S. 2stündlich 1 Esslöffel.
Bei Keuchhusten.
Windelband.
Bei Erwachsenen grössere, bei kleinen Kindern entsprechend kleinere Dosen. Nie ohne Wein.

2. Antipyrini.
Aq. dest. aa. 10·0
Zu subcutanen Injectionen.

3. Antipyrini 1·0
D. tal. doses Nr. VI.
S. 1—2stündlich 1 Pulver.
Bei Phthise.
Daremberg.

4. Antipyrini 5·0
Syrup. cort. Aurant. 25·0
Aq. dest. 50·0
M. D. S. Nach Verordnung. Jeder Esslöffel enthält 1·0 Antipyrin.

5. Antipyrini 0·4
Ol. Cacao 1·6
Fiat Suppositorium.
Dent. tal. dos. Nr. VI.
Gegen Hämorrhoiden 2—3 Stück in 24 Stunden.
Martin.

Literatur: *A. Cahn*, Ueber Antipyrin und Antipyrinexanthem. Berliner klin. Wochenschr. 1884, 36. — *Alexander*, Ueber das Antipyrin und seine Wirkung bei fieberhaften Krankheiten. Breslauer ärztl. Zeitschr. 1884. — *Henri Casimir*, De l'influence de l'antipyrine sur la secrétion urinaire. Thèse de Lyon. 1888. — *K. Bettelheim*, Zur Kenntniss des Antipyrins. Wiener med. Jahrb. 1885, Heft 2. — *Max Reihlen*, Ueber Antipyrin. Inaug.-Dissert. Stuttgart 1885. — *Pusinelli*, Ueber Antipyrin. Aus d. med. Abth. d. Geh.-R. Dr. *Fiedler* am Stadtkrankenhause in Dresden. Deutsche med. Wochenschr. 1885, Nr. 10. — *Sara Welt*, Klinische Beobachtungen über die antifebrile Wirkung des Antipyrin und Thallin. Aus der Klinik zu Zürich. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1885, XXXV. — *C. Engel*, Ueber die antifebrile und antizymotische Wirkung des Antipyrins. Mittheil. a. d. med. Klinik zu Würzburg. 1886, II. — *R. Lépine*, Sur l'antipyrine considérée comme médicament nervin. Lyon méd. 1886, 33. — *Bosse*, Antipyrin, ein Beförderungsmittel der Granulationsbildung bei atonischen Unterschenkelgeschwüren. Berliner klin. Wochenschr. 1886, 33. — *Demme*, Physiologische und therapeutische Beiträge zur Kenntniss des Antipyrins. Fortschr. d. Med. 1884, 20 u. 21. — *Hermann Haas*, Ueber Antipyrinbehandlung bei Flecktyphus. Prager med. Wochenschr. 1886, 46. — *Windelband*, Antipyrin als Ersatz für Chinin beim Keuchhusten. Allg. med. Central-Ztg. 1887, 1, — *P. Guttmann*, Zwei Beobachtungen über Nebenwirkungen des Antipyrins. Therap. Monatsh. 1887, 6. — Prof. *Mendel*, Die Anwendung des Antipyrins bei Nervenkrankheiten. Therap. Monatsh. 1887, 7. — *E. Ungar*, Antipyrin bei Hemikranie. Centralbl. f. klin. Med. 1886, 45. — *Germain Sée*, Antipyrin gegen Schmerz. Compt. rend. 1887, 16; Therap. Monatsh. 1887, 6. — *Daniel Bernoulli*, Zur Kenntniss der Nebenwirkungen des Antipyrins. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1887, 12. — *Julius Friedländer*, Antipyrin

in der Kinderpraxis. Therap. Monatsh. 1887, 8. — *Lutaud*, Beitrag zum Studium der Gefährlichkeit der Anwendung des Antipyrins. Journ. de méd. de Paris. 1887, 22. — *Dupuy*, Antipyrin gegen die Seekrankheit. Le Progr. méd. 1887, Nr. 48. — *Afred Pribram*, Ueber Behandlung des hektischen Fiebers. Prager med. Wochenschr. 1887, 36. — *Legroux*, Antipyrin gegen Chorea. Académie de méd. Paris, Sitzung vom 27. December 1887. Therap. Monatsh. 1888, pag. 79. — *H. Girard*, Ueber die Wirkung des Antipyrins auf eines der cerebralen Wärmecentren. Revue méd. de la Suisse romande. XI, 87. — *Hénoque*, *Moutard-Martin*, Ueber die blutstillenden Eigenschaften des Antipyrins. Le Progr. méd. 1887, 7. — *Olikhow*, Rousskaia Med. Sept. 1887. — *W. Lilienfeld*, Antipyrin gegen Chorea. Therap. Monatsh. 1888, pag. 177. — *Oskar Jennings*, Antipyrinvergiftung. The Lancet. 1888, I, Nr. 8; Therap. Monatsh. 1888, pag. 197. — *W. A. Sturge*, Idiosynkrasie gegenüber Antipyrin. British med. Journ. 4. Februar 1888, pag. 243. — *Béla Hajos*, Beiträge zum Heilwerthe des Antipyrins. Gyógyászat. 1888, 15. — *J. Schreiber*, Antipyrin gegen Hämorrhoidalgeschwüre. Therap. Monatsh. 1888, pag. 331. — *Dubousquet-Laborderie*, Keuchhusten und Antipyrin. Bull. gén. de thérap. 15. Mai 1888. — *Moncorvo*, Antipyrin bei Kinderkrankheiten und bei Chorea. Revue gén. de clin. et de thérap. 1888, 22. — *A. Aldor*, Antipyrin gegen Cornealtrübungen. Orvosi Heti Szemle. 1888, 18; Therap. Monatsh. 1888, pag. 343. — *Sonnenberger*, Die specifische Behandlung des Keuchhustens mit Antipyrin. Therap. Monatsh. 1888, pag. 363. — *Windelschmidt*, Wirkung des Antipyrins bei Menstruationskolik. Allg. med. Central-Ztg. 1888, Nr. 53. — *Raphael Hirsch*, Ueber die schmerzstillende Wirkung des Antifebrins und Antipyrins. Therap. Monatsh. 1888, pag. 453. — *Fr. Merkel*, Ueber subcutane Antipyrininjectionen. 1888, pag. 469. — *Salemi*, Heilung eines Falles von Hallucinationen. Bull. gén. de thérap. 1888, Nr. 44. — *E. Mergl*, Antipyrin bei Augenkranken. — *Witchill Hinkel*, Die Anwendung des Antipyrins bei Erkrankungen der Nasenschleimhaut. New York med. Journ. und The Journ. of the Americ. med. Assoc. 1888, XI, 3; Therap. Monatsh. 1889, pag. 181. — *Hermann Berger*, Ueber einen Fall von Antipyrinintoxication. Therap Monatsh. 1889, pag. 1885. — *L. Brieger*, Eine Antipyrinvergiftung. Therap. Monatsh. 1889, pag. 384. — *Albert Robin*, Behandlung des Diabetes mit Antipyrin. Gaz. méd. de Paris. 1889, 15 u. 16. — *G. Covarrublas*, Antipyrin gegen Ischias. Revist. méd de Chile et Revue gén. de thérap. 1889; Therap. Monatsh. 1889, pag. 282. — Prof. *Edlefsen*, Antipyrinlösung zur subcutanen Injection. Mitth. f. d. Verein Schleswig-Holstein. Aerzte 1889, H. 12, Buch 1. — *M. H. Feeny*, Antipyrin bei Nierenkrankheit und Diabetes. British med. Journ. 21. Sept. 1889, pag. 656. — *A. Garyland*, Antipyrin bei Chorea und Tetanus. Ibidem. 6. Juli 1889, pag. 14. — *Franz Tuczek*, Schwere Antipyrinvergiftung bei einem Kinde (Antipyrinepilepsie). Berliner klin. Wochenschr. 1889, 17. — *L. Seeligmann*, Zur Linderung der Geburtswehen. Aus der Klinik des Geh.-R. *Winchel*-München. Inaug.-Dissert. Münchener med. Wochenschr. 1889, 44. — *Edmund Falk*, Ueber Nebenwirkungen und Intoxicationen bei der Anwendung neuerer Arzneimittel. Therap. Monatsh 1890, pag. 97. — Dr. *Crombie*, Vergleichende Untersuchungen über antipyre-

tische Wirksamkeit des Antipyrin, Antifebrin und Phenacetin. Practitioner. October 1889; Therap. Monatsh. 1890, pag. 139. — Prof. *Demme*, Ueber die Wirkung und Dosirung der hauptsächlichsten neueren Antipyretica, mit Beziehung auf das Kindesalter. XXVII. med. Bericht über die Thätigkeit des *Jenner*'schen Kinderspitales in Bern. — *M. R. Gottlieb*, Calorimetrische Untersuchungen über die Wirkungsweise des Chinins und Antipyrins. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. XXVIII, pag. 167—185. — Dr. *Roger*, Behandlung des acuten und subacuten Gelenksrheumatismus mit Antipyrin. Thèse de Paris 1891. — *Hermann Eichhorst*, Zur Kenntniss des Antipyrinexanthems. Therap. Monatsh. 1892, pag. 381. — *J. Moeller*, Zur Kenntniss des Antipyrinexanthems. Therap. Monatsh. 1892, pag. 580 und 1894, pag. 565. — *Moritz Cohn*, Antipyrinintoxication. Therap. Monatsh. 1892, pag. 624. — *Josef Neumann*, Das Antipyrin als locales Anästheticum des Rachens und des Kehlkopfes. Pester med.-chir. Presse. 1893, 3. — *A. Freudenberg*, Oedematöse Schwellung des Präputiums als Nebenwirkung des Antipyrins. Centralbl. f. Med. 1893, 5. — *Schmitt*-Nancy, Die Wirkung einiger Antipyretica der aromatischen Reihe auf das Blut. Revue méd. de l'Est. 1892; Deutsche Med.-Ztg. 1893, 71. — *A. Kronfeld*, Zur Antipyrinwirkung. Wiener med. Wochenschr. 1892, 43. — *J. H. Brik*, Antipyrin in der urologischen Praxis. Therap. Blätter. 1893, 4. — *M. E. Vigneron*, L'antipyrine comme analgésique vésical. Annal. des malad. des org. génito-urin. 5. December 1893. — *Martin Brasch*, Zum Capitel der Antipyrinexantheme. 1894, pag. 565.

Salipyrin, $C_{11}H_{12}N_2O \cdot C_7H_6O_3$, Antipyrinsalicylat.

Antipyrinum salicylicum.

Das salicylsaure Antipyrin wurde in der Absicht in die Therapie eingeführt, ein Mittel zu bieten, welches die Wirkungen des Antipyrins und der Salicylsäure, namentlich bei Behandlung des Gelenkrheumatismus und von Neuralgien, in sich vereinigt.

Zur Darstellung werden Antipyrin und Salicylsäure im molecularen Verhältniss ohne oder mit wenig Wasser auf dem Dampfbade erhitzt. Beide Substanzen schmelzen dabei zu einer öligen Flüssigkeit, welche beim Erkalten erstarrt. Durch Umkrystallisiren der Masse aus Alkohol wird das Salipyrin in reinem Zustande erhalten.

Das Salipyrin stellt ein weisses Krystallpulver von herbsüsslichem Geschmacke dar, welches bei 92° C. schmilzt, sich in etwa 200 Th. Wasser bei 15° C. und in 15 Th. siedendem Wasser löst. Aus Alkohol krystallisirt es in sechsseitigen Tafeln. In Alkohol, Chloroform, Benzol ist es leicht, in Aether etwas weniger, nur wenig in Schwefelkohlenstoff löslich.

Prüfung. Das salicylsaure Antipyrin muss bei der Zerlegung 27·7 Grm. Antipyrin und 42·3 Grm. Salicylsäure liefern. Zur Bestimmung löst man eine gewogene Menge Salipyrin im Scheidetrichter in Wasser, versetzt die Lösung mit einer gemessenen Menge Doppeltnormal-Natronlauge im Ueberschuss und nimmt das ausgeschiedene Antipyrin mit Chloroform auf. Der Chloroformauszug in einem gewogenen Schälchen verdampft und gewogen, gibt den oben erwähnten Procentgehalt an Antipyrin, dessen Identität überdies durch den Schmelzpunkt bestimmt wird. Die im Scheidetrichter zurückgebliebene Natriumsalicylatlösung wird mit Schwefelsäure titrirt, die Salicylsäure mit Aether ausgeschüttelt und nach Verdunstung des ätherischen Auszuges der Schmelzpunkt der erhaltenen Salicylsäure (155° C.) bestimmt *(Scholvien)*.

Das Salipyrin vereinigt in seiner therapeutischen Wirkung keineswegs die Eigenschaften beider Componenten,

es wirkt weniger prompt als diese einzeln genommen und muss, um eine antifebrile Wirkung zu erzielen, in doppelt so hohen Dosen gegeben werden wie das Antipyrin. Es gelingt erst mit 6 Grm. in stündlichen Dosen von 2 + 1 + 1 + + 1 + 1 bei Febris continua und in kleinen Dosen von 3 bis 4 Grm. innerhalb 2—3 Stunden, einen Temperaturabfall zu erzielen. Es wurde bei acutem und chronischem Gelenksrheumatismus, bei rheumatischer Ischias, bei rheumatischen Myopathien versucht, wobei es sich im Allgemeinen langsamer wirkend zeigte als das Antipyrin. Selbst in genügend grossen Dosen und bei deutlicher antithermischer Wirkung lassen beim acuten Gelenksrheumatismus die Schmerzen in den Gelenken erst in 24—36 Stunden nach *(Witting)*. Besonders wirksam fanden *Hennig, Mosengeil, Argo* das Mittel bei allen Formen der Influenza. In den meisten Fällen genügten 3·0—5·0 Grm. in den Nachmittagsstunden von 3 Uhr ab in $^1/_4$—$^1/_2$—1stündlichen Zwischenräumen gereicht, um die rheumatischen und nervösen Erscheinungen, das heftige Fieber, die grosse Prostration zum Schwinden zu bringen. Bei Schnupfen und Erkältungsfieber, in mehreren Fällen von Hemicranie, bei Kopfweh nach Alkoholexcessen wirkte es ebenfalls günstig. Nach *Hitschmann* verliert sich auch bei der Influenza der Gliederschmerz nur schwer, er fand es als Antineuralgicum, namentlich bei Myelitis chronica, mit lancinirenden Schmerzen in den unteren Extremitäten und im Kreuze, bei Lumbago, bei Paralysis agitans, bei rheumatischen Zahnschmerzen wirksam.

Eine günstige Wirkung wird dem Salipyrin bei zu reichlicher Menstruation, Menstruationsbeschwerden, bei Blutungen in Folge Metritis und Endometritis, Entzündung der Anhänge, auch bei den Blutungen, welche dem Klimacterium häufig vorangehen, zugeschrieben; bei profusen menstruellen Blutungen wird das Mittel zu 1 Grm. pro dosi, pro die 3 Grm., am besten Tags vor oder mit dem Eintritt der Menses gegeben *(Kayser)*.

Als üble Nebenwirkungen wurden auch beim Salipyrin brennender Schmerz in der Magengegend, Sodbrennen, Aufstossen, Brechreiz, profuser Schweissausbruch während

des Temperaturabfalles, papulöses und urticariaähnliches Exanthem über den ganzen Körper verbreitet beobachtet.

Dosirung. Innerlich: als Antipyreticum bei Erwachsenen 4—6—8·0 Grm. pro die in stündlichen, auch 1/2—1/4stündlichen Intervallen. Als Antineuralgicum 2·0 Grm. pro die. Bei profusen Blutungen 1·0 Grm. pro dosi, 3·0 Grm. pro die. Wegen des brennend herbsüsslichen Geschmackes wird das Mittel entweder in Oblaten oder in Kapseln à 1·0 oder 0·5 Grm. pro dosi gegeben. *Hennig* reicht es in einer Schüttelmixtur, in welcher das Salipyrin mit Glycerin angerieben ist und in welcher ungefähr auf einen Löffel 1 Grm. Salipyrin kommt.

Rp. Salipyrin 6·0
Glycerin 14·0
Syr. Rub. Id. 30·0
Aq. dest. 40·0
D. S. 1/4—1/2stündlich 1 Esslöffel.
Hennig.

Der eigenthümliche Geschmack verschwindet meist in wenigen Minuten nach Genuss irgend einer Flüssigkeit, einiger Pfefferminzblättchen oder etwas Weissbrod.

Literatur: *P. Guttmann*, Ueber Salipyrin. Berliner klin. Wochenschr. 1890, 37. — *G. Randozza*, Ueber salicylsaures Antipyrin. Gaz. degli ospedali. 1890, 59. — *A. Hennig*, Zur Heilung rheumatischer Krankheiten mit besonderer Berücksichtigung des Salipyrins. Deutsche med. Wochenschr. 1891, 35—38. — *A. Hennig*, Wirkung des Salipyrins bei Influenza. Allg. med. Central-Ztg. 1891, 93. — *v. Mosengeil*, Salipyrin als Specificum gegen Influenza. Ibidem. 1891, 95. — Dr. *Argo*, Beobachtungen über Salipyrin. Therap. Monatsh. 1892, pag. 234. — Dr. *Witting*, Ueber Salipyrin. Allg. med. Central-Ztg. 1882, 30. — *Hitschmann*, Ueber die Wirkung des Salipyrins. Aus der Abtheilung des Hofrathes Prof. *Drasche* in Wien. Wiener med. Blätter. 1893, 16. — *Kayser*, Ueber den Einfluss des Salipyrins bei Gebärmutterblutungen. Deutsche med. Wochenschrift. 1893, 43.

Tussol, $C_{11}H_{12}N_2O . C_8H_8O_3$,

Antipyrinum amygdalicum, mandelsaures Antipyrin, phenylglycolsaures Antipyrin.

Das von *Hinsberg* dargestellte wasserlösliche mandelsaure Antipyrin (Farbwerke in Höchst) wurde von *Rehn* in einer grösseren Versuchsreihe gegen Keuchhusten versucht. Das Mittel soll die Häufigkeit der Anfälle rasch herabsetzen und deren Intensität mildern und in seiner Wirkung die des einfachen Antipyrins übertreffen. *Marx* und *Sonnenberger*

sind jedoch der Ansicht, dass diese günstige Wirkung des Tussols einzig allein dem darin enthaltenen Antipyrin zuzuschreiben sei. Die Mandelsäure sei eine so schwache Säure, dass in der hier in Betracht kommenden kleinen Gabe eine Wirkung derselben kaum anzunehmen ist. Bis jetzt sind ungünstige Nebenwirkungen nicht beobachtet.

Dosirung. Das Mittel wird mit Syrupus rubi Idaei als Corrigens, nicht aber mit Milch und Alkalien, Kindern in folgenden Mindestdosen verabreicht: bis 1 Jahr 2—3mal täglich 0·05 bis 0·1 Grm.; bis 1—2 Jahre 3mal täglich 0·1 Grm.; bis 2—4 Jahre 3—4mal täglich 0·25—0·4 Grm.; darüber 0·5 Grm. 4mal täglich.

Rp.	Antipyrini amygdalici	2·5
	Aq. destill.	80·5
	Syr. cort. aurant.	20·0
M. D. S.	1—2 Kaffeelöffel voll täglich zu nehmen. Jeder Kaffeelöffel dieser Mixtur enthält 0·1 Grm. Tussol.	

Literatur: Dr. *Rehn*-Frankfurt a. M., Ueber Tussol, Vortrag in der Section für Pädiatrie der 66. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Wien. Therap. Monatsh. 1894, pag. 574. — *Sonnenberger*-Worms, Einige Bemerkungen zu dem Vortrag des Dr. *Rehn*. Münchener med. Wochenschr. 1894, pag. 1055.

Jodopyrin, $C_{11}H_{11}JN_2O$, Jodantipyrin.

Das von *Dittmar* im Jahre 1885 zuerst durch Einwirkung von Chlorjod auf Antipyrin dargestellte Jodantipyrin wurde von *Münzer* bei Typhus, Polyarthritis und Lungentuberculose therapeutisch versucht.

Das Jodantipyrin enthält das Jod in der Phenylgruppe des Antipyrins substituirt, es ist demnach Jodphenyldimethylpyrazolon. Es bildet farblose, glänzende prismatische Nadeln, welche in kaltem Wasser und Alkohol schwer löslich sind, von heissem Wasser leichter gelöst werden. Schmelzpunkt 160° C.

Nach Versuchen von *Münzer* wird das Mittel schon im Magen in Jod und Antipyrin zerlegt, demgemäss ist die Wirkung des Mittels die des Antipyrins einerseits und die des Jods, beziehungsweise der Jodalkalien andererseits. Es zeigte in einem Falle von Fieber mit luetischer Complication bei Bronchialasthma, auch in einem Falle von Polyarthritis acuta günstige Wirkung. In allen übrigen Fällen zeigte es keine Vorzüge vor dem Antipyrin und es ist höchst wahrscheinlich, dass die Anwendung des Jodopyrins

keinen Vorzug vor der combinirten Anwendung von Antipyrin und Jodkali hat.

Dosirung. Innerlich bei Erwachsenen 0·5—1·5 Grm. pro dosi.

Literatur: *E. Münzer,* Ueber Jodopyrin (Jodantipyrin). Aus der Klinik des Prof. *v. Jaksch.* Prager med. Wochenschr. 1891, 4 u. 5.

Hypnal, $C_{11} H_{12} N_2 O . CCl_3 CH (OH)_2$, Monochloralantipyrin, Chloralantipyrin, Trichloraldehyd-Phenyldimethylpyrazolon.

Das Antipyrin bildet mit Chloralhydrat mehrere Verbindungen. Von diesen wurde die durch Vereinigung von einem Molecül Antipyrin mit einem Molecül Chloralhydrat entstehende Verbindung von *Bardet* unter dem Namen Hypnal als Schlafmittel empfohlen. Thatsächlich scheinen bei der Vereinigung dieser beiden Körper die hypnotischen Eigenschaften des Chlorals mit den analgetischen des Antipyrins sich zu summiren, denn das Hypnal ist in kleinerer Dosis schlafbringend wie das Chloralhydrat.

Man erhält das Hypnal nach *Béhal* und *Choay*, indem man 188 Th. Antipyrin mit 165·5 Th. Chloralhydrat bis zur Verflüssigung zusammenreibt, die ölige Flüssigkeit in heissem Wasser löst und an einem kalten Orte der Krystallisation überlässt.

Das Hypnal bildet farblose, octaëdrische Krystalle vom Schmelzpunkt 67—68°, welche in heissem Wasser leicht löslich sind. Die Lösung gibt mit Eisenchlorid und Natriumnitrit die charakteristische Antipyrinreaction.

Wie schon *Bardet* und *Filehne* hervorgehoben, hängt die schlafmachende sedative Wirkung des Hypnals nicht von dem Gehalte an Chloralhydrat allein ab, da gleiche Dosen von Hypnal (mit 45 Procent Chloralhydrat) und von Chloralhydrat fast gleich stark hypnotisch wirken. Nach den Thierversuchen von *Filehne* ist z. B. beim Kaninchen die eben deutlich wirksame Gabe von Chloralhydrat 0·75 Grm., während 1·65 Grm. Hypnal mit einem Gehalte von ebenfalls 0·75 Grm. Chloralhydrat ein ganz anderes Bild gewährt: die Prostration ist geringfügiger. Bei grösseren Dosen beider Stoffe, z. B. 1·0 Grm. Chloralhydrat und 2·2 Grm. Hypnal (das ebenfalls

1·0 Grm. Chloralhydrat enthält), ist das chloralisirte Thier schwer betäubt, das hypnotisirte kann durch sensible Reize geweckt werden. Die die Herzthätigkeit schädlich beeinflussende Wirkung des Chloralhydrats war bei den Thierversuchen, so lange das Hypnal in kleineren Dosen gegeben wurde, nicht bemerkbar und entwickelte sich erst bei grösseren Gaben, und zwar nur entsprechend ihrem Gehalte an Chloralhydrat, also nicht proportional ihrer physiologischen Wirkung, sondern in wesentlich geringerem Masse.

Filehne empfiehlt das Hypnal als mildes, in vielen Fällen prompt wirkendes Schlafmittel, das allerdings ziemlich oft im Stiche lässt. Der Schlaf tritt etwa nach 10—30 Minuten ein. Unter 124 Versuchen am Menschen blieb es 27mal ganz ohne Wirkung, 20mal war die Wirkung nur gering. Es zeigte sich bei leichteren Aufregungszuständen Geisteskranker, bei beginnendem Delirium tremens, bei Chorea minor von guter Wirkung; schwere Aufregungszustände Geisteskranker werden wirksamer durch Chloralhydrat und Hyoscin bekämpft. Andererseits war das Hypnal auch in einigen Fällen von essentieller Schlaflosigkeit und selbst bei Schlaflosigkeit in Folge von Schmerzen wirksam.

Als üble Nebenwirkung wurde nur bei schwereren Magenerkrankungen Erbrechen beobachtet.

Dosirung. Innerlich: Erwachsenen als Hypnoticum 1·0 bis 1·5—2·0—3·0 Grm.; da das Mittel fast geschmacklos ist, so kann es einfach in 10procentiger Lösung gegeben werden, eventuell mit Zusatz von Syrup. Cort. aurant. oder einer anderen aromatischen Tinctur. In Pulverform 1 Grm. pro dosi, Abends 1 bis 2 Pulver zu nehmen.

Rp.	Hypnali (Höchst)	10·0
	Syrup. Cort. aurant.	20 0
	Aq. dest.	80·0

D. S. Abends 1 Esslöffel zu nehmen. *Filehne.*

Ein Esslöffel, 15 Ccm., enthält 1·5 Grm. Hypnal. Tritt die Wirkung nicht ein, so ist nach einer halben Stunde noch ein halber Esslöffel zu geben.

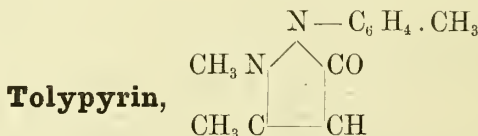
Literatur: *Bonnet* und *Bardet*, Ueber Hypnal. Verhandlungen der Société thérapeutique in Paris, 12. März 1890. Bull. gén. de thérap. September 1890. — *Filehne*, Ueber Hypnal als Schlafmittel. Berliner klin. Wochenschrift. 1893, 5.

Ausser dem eben geschilderten Hypnal, welches der Sicherheit wegen als Hypnal-Höchst verschrieben werden soll, sind noch andere Verbindungen von Antipyrin und Chloralhydrat von *Béhal* dargestellt worden, von denen die eine, soweit bis jetzt untersucht, dem eben beschriebenen Hypnal-Höchst ähnlich wirkt, während die zweite therapeutisch unwirksam ist.

Bichloralantipyrin, $C_{11}H_{12}N_2O + 2[CCl_3 CH(OH)_2]$, von *Béhal* und *Choay* zuerst dargestellt. Man erhält die Verbindung durch Zusammenreiben von 94 Th. Antipyrin mit 165·5 Th. Chloralhydrat; das breiige Reactionsproduct wird in heissem Wasser gelöst, beim Erkalten scheidet sich Bichloralantipyrin krystallinisch aus. Die Krystalle sind in Wasser löslich. Die Verbindung wirkt ähnlich dem Monochloralantipyrin.

Dehydrotrichloraldehydphenyldimethylpyrazolon, $C_{13}H_{13}N_2O_2Cl_3$. Diese ursprünglich von *Blainville*, später von *L. Reuter* dargestellte Verbindung erhält man nach Letzterem, wenn man je 1 Mol.-Gewicht Antipyrin und Chloralhydrat in einem Kolben einige Zeit auf 100—110° C. erwärmt. Aus der erkalteten öligen Flüssigkeit scheiden sich anfänglich nur vereinzelte Krystalle ab, später erstarrt die ganze Flüssigkeit zu einem Krystallbrei, welcher aus Alkohol umkrystallisirt wird. Es bildet farblose, bei 186—187° C. schmelzende Krystalle, welche in Wasser unlöslich sind. Wegen seiner Unlöslichkeit in Wasser wird das Mittel vom gefüllten Magen sehr schwer resorbirt. In den nicht überfüllten Magen gebracht, soll es hypnotisch wirken; *Reuter* spricht der Verbindung jede therapeutische Wirksamkeit ab.

Literatur: *B. Fischer*, Die neueren Arzneimittel. 1894.



Para-Tolydimethylpyrazolon, Toly-Antipyrin.

Das Tolypyrin, ein Homologes des Antipyrins, welches sich von diesem dadurch unterscheidet, dass im Pyrazolon die Phenyl-(C_6H_5-)Gruppe durch die Toluylgruppe $C_6H_4.CH_3$ ersetzt ist, wurde von *P. Guttmann* als Antipyreticum, Antirheumaticum und Analgeticum empfohlen. Wie jedoch weitere Erfahrungen lehrten, wirkt es besonders in

den beiden letzteren Beziehungen viel geringer als das ihm nahestehende Antipyrin.

Die Darstellung ist analog der des Antipyrins, nur wird an Stelle von Phenylhydrazin Para-Toluylhydrazin verwendet.

Das Tolypyrin bildet farblose, bei 136—137° C. schmelzende Krystalle von sehr bitterem Geschmacke, löslich in 10 Th. Wasser, leicht löslich in Alkohol, fast unlöslich in Aether. Die wässerige Lösung wird gleich dem Antipyrin durch Eisenchlorid intensiv roth, durch salpetrige Säure grün gefärbt. Erhitzt man Tolypyrin in Substanz mit 25procentiger Salpetersäure, so färbt sich die Flüssigkeit weinroth, durch Zusatz von Ammoniak geht die Färbung in Hellgelb über. Das Tolypyrin geht in den Harn über; wird derselbe nach der Darreichung von Tolypyrin auf ein Drittel seines Volumens eingedampft und durch Thierkohle entfärbt, so zeigt er auf Zusatz von Eisenchlorid Rothfärbung.

Die therapeutische Wirkung des Tolypyrins ist nach den bisherigen Erfahrungen dem Antipyrin höchstens als Antipyreticum gleichwerthig. Nach *Paul Guttmann* und nach *Aujeszky* setzen 3—4 Grm. Tolypyrin in 2stündlichen Gaben von je 1 Grm. bei fieberfreien Personen die Temperatur analog dem Antipyrin blos um 0·5—0·8° herab. Bei Fiebernden äussert sich die antipyretische Wirkung energisch. Bei Pneumonie, acutem Gelenksrheumatismus, Abdominaltyphus wurde je nach der Qualität des Fiebers die Apyrexie nach 1—4 Grm. in stündlichen Dosen von je 1 Grm. erreicht. Bei mässigem Fieber fiel die Temperatur bereits nach der Gabe von je 1 Grm. nach einer halben Stunde um einige Zehntelgrade. Die Abnahme erreicht nach 2 Stunden 1—5 Grade. Bei mässigem Fieber bewirkten 1—2 Grm. eine 7—8stündige, 3—4 Grm. eine 10—16stündige Apyrexie. Der Temperaturabfall geht zumeist mit einer geringen Schweissabsonderung einher, der neuerliche Anstieg der Temperatur ohne Schüttelfrost. In einem Falle von beiderseitiger Spitzeninfiltration verursachte auch das Tolypyrin (in gleicher Weise wie das Antipyrin) eine subnormale Temperatur.

Als Antirheumaticum steht seine Wirksamkeit weit hinter der des Antipyrins, als Analgeticum kann das Tolypyrin nach *Liebreich* in gleicher Weise wie das Antipyrin zu den Körpern gezählt werden, welche er als Anaesthetica dolorosa bezeichnet. Doch wirkt es viel reizen-

der, was wieder als Nachtheil gegenüber dem Antipyrin bezeichnet werden muss.

Auch dic Nebenwirkungen des Mittels zeigen schon nach den geringen Erfahrungen, die damit gemacht wurden, keine Vorzüge gegenüber dem Antipyrin; namentlich bei Phthisikern tritt hochgradiges und langdauerndes Schwitzen auf. Von Seite der Verdauungsorgane sind Nausea und Erbrechen beobachtet; auf der Haut Urticariaexantheme.

Dosirung. Innerlich: als Antipyreticum Erwachsenen je nach dem Grade des Fiebers 1—2 oder 3—4 Grm. in stündlichen Gaben von 1·0.

Literatur: *P. Guttmann*, Ueber Tolypyrin. Berliner klin. Wochenschr. 1893, pag. 249. — *O. Liebreich*, Tolipyrin und Tolysal. Therap. Monatsh. 1893, pag. 180. — *Aladár Aujeszky*, Versuche mit Tolypyrin und Tolysal. Aus der Klinik des Prof. *Kétli*. Orvosi Hetilap. 1894, 9; Pester med.-chir. Presse. 1894, 16.

Tolysal, $C_{12}H_{14}N_2O.C_7H_6O_2$, Tolypyrinsalicylat.

Das salicylsaure Tolypyrin (der Name Tolysal ist aus den Anfangsbuchstaben der beiden Componenten gebildet und lässt die Beziehung zum Antipyrin nicht mehr erkennen) verhält sich zum Tolypyrin in gleicher Weise wie das Salipyrin zum Antipyrin. Daraus lässt sich folgern, dass, so wenig dem Salipyrin eine eigenthümliche Wirkung zukommt, die nicht durch die gleichzeitige Verabfolgung von Antipyrin und Salicylsäure zu erreichen wäre, sich dasselbe mutatis mutandis auch vom Tolysal aussagen lässt.

Man erhält das Tolysal durch directe Vereinigung von Tolypyrin und Salicylsäure. Es bildet fast farblose, schwach röthliche Krystalle von sehr schlechtem, herbbitterlichem Geschmacke, die sich in kaltem Wasser nur wenig, leichter in heissem, schwer in Aether, leicht in Alkohol und Essigäther lösen und bei 101—102° C. schmelzen.

Das Tolysal wurde, von *A. Hennig* in Gaben von 3·0 bis 6·0 Grm. in ½—1stündigen Zwischenräumen nach dem Typus 2·0+1·0+1·0 gereicht, bei acutem Gelenksrheumatismus wirksam gefunden, auch veraltete Muskel- und Gelenksrheumatismen wurden durch längeres Verabfolgen von 3·0 Grm. pro die günstig beeinflusst. Als Antifebrile setzt

es erst in doppelt so hohen Gaben wie das Tolypyrin, also in der Gesammtmenge von 4·0—8·0 Grm. pro die die Temperatur herab. Jedoch erstreckt sich die antipyretische Wirkung nicht über 4 Stunden hinaus. *Aujeszky*, der ebenfalls die antirheumatische Wirkung des Tolysals hervorhebt, schlägt seine Wirkung als Antipyreticum nur gering an. (Es ist ebenfalls fähig, die Temperatur bei Fieberlosen in der Menge von 5·0—6·0 Grm. in stündlichen Dosen von 1·0 Grm. um einige Zehntel herabzusetzen.) Namentlich bei Typhus abdominalis setzen 5 Grm. die Temperatur blos um 1 Grad herab. Bei Schmerzen rheumatischen Ursprungs wirkt es analgetisch. *Stanislaus Klein* findet es besonders bei Influenza, Pleuritis wirksam, überdies auch als Analgeticum. In Gaben von $1^1/_2$—2 Grm. fand es *Bothe* bei Migräne, bei Kopfschmerzen in Folge übermässigen Genusses alkoholischer Getränke von guter Wirkung. Bei Neurasthenie mit starken Kopfschmerzen, bei leicht erregbaren Kranken befördert es, vor dem Bettgehen genommen, den Eintritt des Schlafes. *S. Klein* beobachtete in einem Falle von schwerem Diabetes Abnahme der Zuckerausscheidung im Harn.

Als üble Nebenwirkungen des Mittels werden erwähnt: Uebelkeit, besonders wenn das Mittel bei leerem Magen genommen wird, Schwindelgefühl; letzteres lässt sich vermeiden, wenn man nach jeder Gabe eine mehrstündige Rückenlage folgen lässt. Auch über belästigendes Gefühl von aufsteigender Hitze wurde in Fällen geklagt, wo das Mittel, gegen Kopfschmerz gegeben, günstig wirkte *(Bothe)*.

Dosirung. Innerlich: als Antipyreticum Erwachsenen 4—8 Grm. täglich, 1—2 Grm. pro dosi, als Analgeticum $1^1/_2$ bis 2 Grm. Da das Mittel sehr schlecht schmeckt, ist es in Oblaten zu geben. Auch in heisser Suppe oder in Bier lässt es sich ohne Schwierigkeit nehmen.

Literatur: *A. Hennig*, Ueber Tolysal. Deutsche med. Wochenschr. 1893, 8. — *O. Liebreich*, Tolypyrin und Tolysal. Therap. Monatsh. 1893, pag. 180. — *Stanislaus Klein*, Assistent der med. Klinik von Prof. *Stolnikow* in Warschau, Die therapeutische Anwendung des Tolysals. Allg. med. Central-Zeitung. 1894, 9. — *Aujeszky*, Versuche mit Tolypyrin und Tolysal. Orvosi Hetilap. 1894, 9; Pester med.-chir. Presse. 1894, 16. — Dr. *Bothe*, Ueber die Wirkung des Tolysals. Münchener med. Wochenschr. 1894, 32.

Antispasmin, $C_{23}H_{28}NO_9Na + 3[C_6H_4(OH).COONa]$.
Narceïnnatrium-Natriumsalicylat.

Antispasminum.

Als Antispasmin (von ἀντί und σπασμός, der Krampf) brachte *E. Merck* eine nach dem Typus des Diuretins dargestellte Verbindung in den Handel, durch welche namentlich die sedativen und hypnotischen Eigenschaften der als Narceïn schon seit 1832 *(Pelletier)* bekannten Opiumbase für die Therapie verwerthet werden sollten.

Zur Darstellung des Antispasmin wird reines Narceïn in Natronlauge gelöst und mit so viel Natriumsalicylat eingedampft, dass auf 1 Mol. Narceïnnatrium 3 Mol. Natriumsalicylat kommen.

Es stellt ein weisses, schwach hygroskopisches Pulver dar, welches schwach alkalisch reagirt und etwa 50 Procent Narceïn enthält.

Zur Bestimmung des Narceïngehaltes löst man 1 Grm. Antispasmin in 30 Ccm. Wasser, säuert mit Essigsäure an; nach 1—2stündigem Stehen scheidet sich das Narceïn zugleich mit der Salicylsäure ab. Es wird nun der Niederschlag auf einen Filter gebracht, mittelst der Luftpumpe gut abgesaugt und mit so viel kaltem Wasser nachgewaschen, dass die Gesammtmenge des Filtrates etwa 50 Ccm. beträgt. Das Filter mit dem Niederschlage wird getrocknet, hierauf die Salicylsäure durch Aether ausgezogen, so dass reines Narceïn zurückbleibt. Das Gewicht desselben muss 0·4 Grm. betragen. Es werden nämlich durch diese Bestimmung, weil das Narceïn aus seinen Salzlösungen sich nicht ohne Verlust abscheiden lässt, statt 50 Procent Narceïn nur 40 Procent gefunden. Das so erhaltene Narceïn löst sich in concentrirter Schwefelsäure mit gelblich-röthlicher bis graubrauner Färbung; die Lösung nimmt bei gewöhnlicher Temperatur langsam, bei Erwärmen auf 150° sogleich eine dunkel-blutrothe Färbung an.

Die Beurtheilung des therapeutischen Werthes des Antispasmin wäre bedeutend erleichtert, wenn wir eine genaue Kenntniss von der eigenthümlichen Wirkung des wichtigsten Componenten der Verbindung, des Narceïns, hätten. Jedoch die Urtheile über

diese Opiumbase, die namentlich als Hypnoticum bei uncomplicirter Schlaflosigkeit und als Sedativum bei Reizungszuständen der Athmungsorgane, bei Asthma und bei Keuchhusten versucht wurde, sind einander so widersprechende, dass man wohl annehmen darf, dass die einzelnen Beobachter nicht immer das reine Alkaloid angewendet haben. Im Narceïnnatrium-Natriumsalicylicum ist das Narceïn in eine leicht lösliche und resorbirbare Form gebracht.

Nach *Demme's* Untersuchungen wirkt das Präparat erst zu 1 Grm. pro $^1/_2$ Kgrm. Kaninchen in Form der Injection letal. Kleine Gaben von 0·01—0·1 wirken narkotisch. Er fand es therapeutisch als Hypnoticum und Sedativum bei schmerzhaften Leiden, insbesondere bei den mit Krampfzuständen verbundenen Schmerzen, bei Keuchhusten namentlich in der Kinderpraxis wirksam. *Rabow* hält das Antispasmin als Hypnoticum wegen der Unsicherheit des Erfolges, wegen der Grösse der erforderlichen Dosis, auch wegen der Höhe des Preises für die Praxis nicht verwerthbar. Auch als Sedativum bei choreaartigen Bewegungen, bei Paralysis agitans, bei Epilepsie hatte es keinen Erfolg; immerhin zeigte es bei Reizungen der Respirationsorgane und des Intestinaltractus, insbesondere bei Influenza, beruhigende Wirkung. *Bourget* beobachtete bei Lungentuberculose, chronischer Bronchitis, Asthma in Gaben von 0·1—0·2 Grm., selbst bis 0·4 Grm. während 24 Stunden bei Beginn der Behandlung allerdings eine sedative Wirkung, jedoch tritt sehr schnell Angewöhnung ein und man muss wieder zu den bewährten Narcoticis greifen. Im Ganzen wirkt das Präparat ähnlich dem Morphin, jedoch 40—50mal schwächer. Sollte es sich bestätigen, dass das Narceïnpräparat bei Kindern schon in geringen Dosen beruhigend wirkt, dann wäre es möglich, dass das sehr schwache Narcoticum in der Kinderpraxis eine häufige Anwendung findet.

Unangenehme Nebenerscheinungen wurden selbst bei fortgesetztem Gebrauch und bei grösseren Dosen nicht beobachtet; nur ausnahmsweise wurde über Kopfweh, Mattigkeit geklagt. Pupillenverengerung, Stuhlverstopfung wurden niemals constatirt *(Rabow)*.

Bezüglich der Darreichungsweise des Mittels empfiehlt *Rabow* dasselbe in Wasser gelöst und nicht etwa als Pulver oder

in Pillenform zu geben, weil im letzteren Falle das Präparat durch die Salzsäure des Magensaftes Zersetzungen erleidet (es wird das Narceïn daraus abgeschieden), welche dessen Resorbirbarkeit erschweren. Die rectale Anwendung mittelst Suppositorien wäre besonders bei Kindern zu versuchen. Die subcutane Anwendung ist nicht sehr schmerzhaft, jedoch bleiben an der Einstichstelle häufig lange persistirende Indurationen zurück.

Dosirung. Innerlich als Hypnoticum: Erwachsenen 0·2 bis 0·5 Grm. pro dosi, 1·0 Grm. pro die. Kindern 0·01—0·1 Grm. pro dosi; bei Reizungen der Respirationsorgane und des Intestinaltractus bei Erwachsenen in kleinen Gaben von 0·1—0·5 Grm. *Frühwald* empfiehlt auf Grund reichlicher Erfahrung beim Keuchhusten der Kinder folgende Darreichungsform: Bei Kindern unter drei Jahren gibt man Lösungen von 1·0 Grm. Antispasmin in 20·0 Grm. Aq. laurocerasi, bei älteren Kindern werden 10procentige Lösungen verabfolgt. Die 5procentige Lösung lässt man folgendermassen nehmen: Kindern unter 6 Monaten gibt man 3—5 Tropfen, älteren Kindern von 6 Monaten bis 1 Jahr 5—8 Tropfen; 1jährige Kranke erhalten 8—10 Tropfen, 2jährige 10—12 Tropfen und 3jährige Patienten 15—20 Tropfen. Diese Dosen werden 3—4mal des Tages wiederholt. Von der 10procentigen Lösung soll man anfänglich 10 Tropfen dreimal täglich geben. Sollte die Wirkung etwas auf sich warten lassen, so kann man die Gaben auf 15—20—25 Tropfen erhöhen und diese Dosis viermal binnen 24 Stunden verabreichen.

Rp. Antispasmini 1·0
Aq. amygd. amar. 10·0
M. D. S. 1—2mal täglich 15 Tropfen mit Himbeersaft oder Zuckerwasser zu geben.
Bei Pertussis, Stimmritzenkrampf der Kinder.
Demme.

Rp. Antispasmini 0·5
Aq. dest.
Spirit. vini Cognac
Sirup. cerasorum aa. 30·0
M. D. S. 3mal täglich 1 Esslöffel.
Sedativum bei Husten Erwachsener.
Demme.

Rp. Antispasmini solve in 0·5—1·0
Aq. laurocerasi 10·0
M. D. S., wie bei Dosirung angegeben.
Bei Pertussis.
Frühwald.

Rp. Antispasmini 1·0
Aq. dest. 100·0
Spirit. vini Cognac
Aq. menth. pip. aa. 40·0
Glycerini ad 200·0
M. D. S. 2—3stündlich 1 Esslöffel.
Rabow.

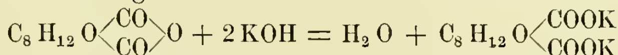
Literatur: Prof. Dr. *S. Rabow* in Lausanne, Antispasmin. Therap. Monatsh. 1894, pag. 217. — *Frühwald,* Arch. f. Kinderhk. 1894, 1. u. 2. Heft.

Cantharidinsaures Kali, $C_{10}H_{12}K_2O_5 + 3H_2O$.

Kalium cantharidinicum.

Studien über die Anwendung der Canthariden in der älteren medicinischen Literatur bis in die neuere Zeit, ferner über die Giftwirkung des Cantharidins regten *O. Liebreich* namentlich in Folge seiner Beobachtungen über die Wirkung der Injectionen von *Koch's* Tuberculin auf den Lupus dazu an, das cantharidinsaure Kali in Form der subcutanen Injectionen als Heilmittel gegen Kehlkopftuberculose zu versuchen.

Das in den spanischen Fliegen und einigen anderen Käfern vorkommende Cantharidin hat den Charakter eines Säureanhydrides von der Zusammensetzung $C_{10}H_{14}O_5$. Eine Cantharidinsäure der Formel $C_8H_{12}O\left\langle\begin{matrix}COOH\\COOH\end{matrix}\right.$ ist im freien Zustande nicht bekannt, hingegen kennt man die Salze, welche sich von einer zweibasischen Säure dieser Zusammensetzung ableiten lassen. So entsteht z. B. das Kaliumsalz der Cantharidinsäure durch Auflösen von Cantharidin in Kalilauge.



$$C_8H_{12}O\left\langle\begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}\right\rangle O + 2\,KOH = H_2O + C_8H_{12}O\left\langle\begin{matrix}COOK\\COOK\end{matrix}\right.$$

Cantharidin — Kaliumcantharidat

Das cantharidinsaure Kalium krystallisirt mit 3 Mol. Wasser ($C_{10}H_{12}K_2O_5 + 3\,H_2O$) und löst sich in etwa 25 Th. Wasser auf. Versetzt man die Lösung mit stärkeren Säuren, so fällt nicht, wie man erwarten sollte, Cantharidinsäure aus, sondern deren Anhydrid, das Cantharidin.

Die zur subcutanen Injection dienende Lösung von cantharidinsaurem Kali geht nicht von dem oben angeführten, 3 Mol. Krystallwasser enthaltenden Salze aus, sondern *Liebreich* gab in Anbetracht der sehr energischen Wirkung des Cantharidins, ferner in Folge der Erfahrung, dass zum Auflösen des Cantharidins in Alkali die

für die Umwandlung in cantharidinsaures Salz theoretisch nothwendige Menge von Alkali nicht hinreicht, sondern dass man, um eine auch beim Verdünnen und Abkühlen klar bleibende Lösung zu erhalten, von Kalihydrat das Doppelte, von Natronhydrat das Anderthalbfache der vom Cantharidin angewendeten Menge nothwendig ist, folgende Vorschrift zur Bereitung einer Lösung, welche im Cubikcentimeter 0·2 Milligramm (0·0002) Cantharidin enthält. Es werden 0·2 Grm. Cantharidin und 0·4 Grm. reines, von Kohlensäure freies, trockenes Kalihydrat auf's Genaueste abgewogen, in einem 1000 Ccm.-Messkolben mit etwa 20 Ccm. Wasser im Wasserbade erwärmt, bis klare Lösung erfolgt; dann wird ganz allmälig unter fortwährendem Erwärmen bis ungefähr zur Marke Wasser zugesetzt, schliesslich nach dem Erkalten genau bis zur Marke aufgefüllt. In gleicher Weise werden 0·2 Grm. Cantharidin und 0·3 Grm. Natronhydrat zum Liter gelöst.

Bei Kaninchen, welche in Folge einer acuten Vergiftung mit Cantharidin in solchen Dosen, welche eben ausreichten, den Tod herbeizuführen, an Dyspnoe zu Grunde gingen, ergab die mikroskopische Untersuchung, dass es sich nicht um ein acutes Lungenödem handelte, sondern um den Austritt eines nur sehr geringen, im Wesentlichen zellenfreien, nicht zur spontanen Gerinnung neigenden Exsudates aus den Capillaren. Diesen Austritt von seröser Flüssigkeit ohne Veränderung des Blutdruckes, also ohne hyperämischen Vorgang, fasst *O. Liebreich* als Folge einer eigenartige Einwirkung der Canthariden auf die Capillaren auf, als die Wirkung eines durch die chemische Beschaffenheit des Körpers bedingten eigenthümlichen Reizes. Diese reizende Einwirkung des Cantharidins auf die Gefässwand wird, wenn letztere sich nicht mehr im normalen Zustande befindet, eine grössere sein und *Liebreich* versuchte, eine Dose von Cantharidin für den Organismus zu finden, bei welcher die Capillaren von geringerem Widerstande jene Exsudation zeigen, welche bei grösseren Dosen den normalen Capillaren zukommt. Ist die Hypothese richtig, dann wird an jenen Stellen des Organismus, wo durch einen localisirten Reiz bacillärer oder anderer Natur ein pathologischer Vorgang erzeugt wurde, durch die Exsudation irgend eine Einwirkung sichtbar werden. Thatsächlich erweckt die ausserordentlich rasche Wirkung, welche die cantharidinsauren Alkalien, in ganz kleinen Dosen subcutan injicirt,

auf tuberculöse Geschwüre der Kehlkopfschleimhaut ausüben, die Vorstellung, dass durch die an der Geschwürsstelle stattfindende Exsudation den Gewebselementen, d. h. den fixen Gewebszellen derartig Nahrung herbeigeführt wird, dass sie durch normale Proliferation trotz der Anwesenheit der Bacterien, indem sie die Schädlichkeit derselben aufheben, Heilung bewirken.

Liebreich beobachtete schon nach Injection von $^1/_{50}$ Mgrm. bei einem alten Manne eine leichtere Expectoration; andererseits überzeugte er sich, dass 6 Decmgrm. (0·0006) die äusserste Maximaldose bildet, welche bei kräftigen Männern erlaubt ist, indem schon bei dieser am nächsten Tage brennendes Gefühl beim Uriniren und Blutkörperchen im Harn auftraten. *Müller* injicirte in einigen Fällen von ulcerösem Lupus bei Erwachsenen 1 Dcmgrm., bei Kindern $^1/_2$ Dcmgrm., und zwar jeden zweiten Tag, auch einigemal mit zweitägiger Zwischenpause und einmal 2 Tage hintereinander. Schon nach 5 Injectionen waren die flachen Ulcera auf der Wange vollständig vernarbt und die tiefer greifenden am Ohre bedeutend verkleinert und in profuser Eiterung. Nach drei Wochen waren auch diese völlig vernarbt. In ähnlicher Weise verliefen andere Fälle mit tuberculösen und lupösen Geschwüren. Dabei ergab sich aber auch, dass an den Injectionstagen eine Temperaturerhöhung eintritt, welche bald nur 38·2, in einzelnen Fällen aber 39·6 und selbst 40° C. erreichte. In einem Falle war der Fieberanstieg von einem squamösen, das zweitemal von einem maculösen Exanthem des ganzen Körpers begleitet. *Liebreich* selbst constatirte durch die von ihm erfundene phaneroskopische Beleuchtung die Abnahme der Lupusknoten in Folge der Injectionen mit cantharidinsaurem Kali. Die Erfahrungen von *Tumas, Forlanini, Germoning* bei Behandlung der Lungenphthise mit diesem Mittel gehen dahin, dass in einigen Fällen wohl eine Veränderung der physikalischen Zeichen der Lungenphthise in günstigem Sinne eintrat, dass jedoch in anderen Fällen eine bedeutende Verschlechterung vorhanden war. In einigen Fällen von Kehlkopfphthise besserten sich die Schwellung und Ulcerationen der Aryknorpel, das Schlucken wurde bedeutend

erleichtert. Es machte den Eindruck, als ob die tuberculösen Infiltrationen des Larynx in Folge der Injectionen sehr rasch abnehmen würden. Doch wurden schon nach Injectionen von 2 Decmgrm. Dysurie beobachtet, welche wohl nach innerlicher Anwendung von Opiumtinctur sofort verschwand, ausserdem Anstieg der Temperatur, Kopfschmerzen, Leibschmerzen. *Heryng* beobachtete bei mehr als 0·3 Mgrm. betragenden Dosen Reizerscheinungen seitens der Nieren und Blase; Eiweiss und Blut im Harne, mehrere Tage lang andauernde Diarrhoen. In mittelschweren Fällen traten nach prolongirten, mehr als 0·3 Mgrm. betragenden Dosen rasch diffuse Oedeme sowohl in der Umgebung der infiltrirten Partien, wie auch in der Nähe der ulcerirten Stellen auf. Auch *P. Guttmann* beobachtete in Folge von Injectionen mit cantharidinsaurem Kali das Auftreten von Nierenaffectionen, selbst mit letalem Ende. Ist auch die Voraussetzung *Liebreich's*, dass durch cantharidinsaures Kali eine Einwirkung am Locus minoris resistentiae in der Weise eintritt, dass hier eine seröse Durchtränkung des erkrankten Gewebes zu erkennen ist, durch die Erfahrung beinahe ausnahmslos bestätigt worden, so muss das Mittel doch als in den ersten Anfängen des Versuchsstadiums sich befindend betrachtet werden. Der Umstand, dass das Mittel schon in jener Dosis, in welcher es therapeutisch wirksam ist, die Nieren reizend und fiebererregend wirkt und dass schon bei der geringsten Steigerung der an und für sich sehr kleinen Dosis üble Zufälle auftreten können, gestattet selbst dem auf die Prüfung solcher feinen Reactionen eingeschulten Arzte, dieses Mittel nur unter steter Ueberwachung des Patienten anzuwenden Dem gewöhnlichen Praktiker, der zu einer peinlich genauen Ueberwachung des Patienten nicht Zeit findet, ist die Anwendung des Mittels keineswegs zu rathen.

Die Anwendung des cantharidinsauren Kalis ist zu vermeiden in schweren Fällen von diffuser, mit Infiltrationen, Zerfall oder Perichondritis einhergehender Larynxtuberculose, ebenso wie bei schlechter Ernährung, hektischen Zuständen, bei Reizerscheinungen von Seiten des Darms und der Nieren.

Dosirung. Es ist in jedem einzelnen Falle die Gabe zu individualisiren. Bei kräftigen Männern soll die Dosis von 0·2 Mgrm. nicht überschritten werden; bei schwächeren Individuen genügt schon 0·1 Mgrm. Kindern von 4 Jahren 0·025 Mgrm. Die Injection kann jeden 3. oder 4. Tag wiederholt werden, bis sich eine deutliche Wirkung zeigt; keineswegs darf sie täglich gemacht werden. Bei bestehenden Reizzuständen der Niere darf das Mittel nicht injicirt werden. Es ist daher der Harn vor jeder Injection sorgfältig auf Eiweiss zu prüfen.

Literatur: *O. Liebreich*, Die Wirkung der cantharidinsauren Salze. Eine pharmakologische Mittheilung. Therap. Monatsh. 1891, pag. 169. — *J. Müller*, Mittheilungen über Cantharidinbehandlung. Aus der Abtheilung für Hautkrankheiten und Syphilis des Dr. *Eichhoff*. Ibidem. 1891, pag. 273. — *O. Liebreich*, Ueber den therapeutischen Einfluss der Cantharidinsäure auf den Lupus, erkannt durch eine neue Beleuchtungsmethode. Ibidem. 1891, pag. 284. — *Theodor Heryng*, Ein Beitrag zur Wirkung der cantharidinsauren Salze. Ibidem. 1891, pag. 557. — *E. Germonig*, Ueber einige Fälle von Larynxerkrankungen, behandelt mit cantharidinsaurem Kali. Sperim. 1891, 9. — *R. Demme*, Ueber die Wirkung von cantharidinsaurem Natrium bei schlaffen, schlecht granulirenden Brandwunden. XXVIII. Bericht über die Thätigkeit des *Jenner*'schen Kinderspitales in Bern. 1890. — *W. Soltan Fenwick* und *Arthur G. Welsford*, Ueber den Nutzen des cantharidinsauren Kaliums in der Behandlung von Lungentuberculose. The British med. Journ. 26. Dec. 1891. — *R. Demme*, Ueber die Behandlung der Tuberculose mit cantharidinsauren Salzen. Aus der Poliklinik für Hals- und Nasenkranke in Berlin. Therap. Monatsh. 1892, pag. 112. — *Max Kahn*, Ueber die Wirkung des Cantharidins. Aus dem Ambulatorium für Nasen-, Rachen- und Kehlkopfkranke von Dr. *Seifert* in Würzburg. Therap. Monatsh. 1892, pag. 235. — *O. Liebreich*, Bemerkungen über die Wirkung der cantharidinsauren Salze. Therap. Monatsh. 1892, pag. 294.

Thiol.

Thiolum siccum und Thiolum liquidum.

Als Thiol bezeichnet *E. Jakobsen* ein künstliches Ichthyol, welches in der Weise erhalten wird, dass ungesättigte, im sogenanntem Gasöl (Braunkohlentheeröl) und in einigen Paraffinölen enthaltene Kohlenwasserstoffe zunächst durch Erhitzen mit Schwefel sulfurirt werden, und man die so erhaltenen Producte durch Einwirkung von concentrirter Schwefelsäure sulfonirt, also in den löslichen Zustand überführt; die hierbei entstehenden Gemenge neutraler Körper sind die Thiole. Das gereinigte Product soll sich von dem Ichthyol vortheilhaft durch seine Reizlosigkeit unterscheiden, im Uebrigen ebenso wie dieses gefässverengernd und austrocknend wirken.

Zur Darstellung wird Braunkohlentheeröl mit Schwefel gekocht, das solcherart erhaltene Thiolrohöl bei niedriger Temperatur mit concentrirter Schwefelsäure behandelt, mit Wasser verdünnt, worauf sich das Thiol harzartig abscheidet. Man wäscht es mit Wasser aus, bis es sich wieder zu lösen beginnt, neutralisirt es mit Ammoniak und entfernt durch Dialyse das Ammoniumsulfat. Das Thiol wird sodann zur dicken Flüssigkeit oder zur Trockne eingedunstet.

Das gereinigte, von Mineralfett und Salzen freie neutrale Thiol lässt sich zu einem festen, in Wasser löslichen, nicht hygroskopischen Product eintrocknen.

In den Handel kommt es vornehmlich in zwei Formen: als festes Thiolum siccum und in concentrirter wässeriger Lösung als Thiolum liquidum.

Thiolum siccum in lamellis und pulveratum stellt braunschwarze Lamellen, beziehungsweise ein dunkelbraunes Pulver von schwach bituminösem Geruche dar, welches sich in Wasser leicht

zu einer braunrothen, neutralen Flüssigkeit löst; auch in Chloroform ist es löslich, in Alkohol und Benzol nur wenig, in Petroleumbenzin, Aether, Aceton fast unlöslich.

Thiolum liquidum, eine dunkelrothbraune, syrupdicke Flüssigkeit, welche mit Wasser in jedem Verhältnisse mischbar ist. Aus einer so erhaltenen Lösung wird durch Kochsalz oder durch Salzsäure eine dunkle, klebrige Masse abgeschieden, die in Wasser vollkommen löslich ist. In der wässerigen Thiollösung erzeugen Baryumchlorid, Zinksulfat und Bleiacetat amorphe Niederschläge. Der Gehalt der gesättigten Lösung schwankt zwischen 35 und 40 Procent Thiol. Eine 40procentige wässerige Lösung lässt sich aus dem festen Thiol darstellen, wenn man die Lösung durch Zusatz von etwas Glycerin unterstützt.

Prüfung auf Reinheit. Digerirt man 1 Theil festes Thiol mit 20 Theilen eines Gemisches aus gleichen Theilen Salpetersäure und Wasser und filtrirt, so darf das Filtrat durch Baryumnitrat nicht verändert werden, mit Silbernitrat nur eine opalescirende Trübung geben. Mit Petroleumbenzin geschüttelt, gibt es an dieses nur wenig einer färbenden Substanz ab, auch darf, wenn dasselbe verdunstet wird, kein erheblicher Rückstand bleiben.

Flüssiges Thiol (Thiolum liquidum) darf, mit Natronlauge gekocht, kein Ammoniak entwickeln. Petroleumbenzin und Aether mit demselben geschüttelt, kann etwas von demselben aufnehmen. Durch Alkohol oder Aetheralkohol wird das Thiol aus concentrirter wässeriger Lösung theilweise abgeschieden. Vermischt man 1 Grm. Thiol mit einer Mischung von 4 Grm. Salpetersäure und 4 Grm. destillirten Wasser und filtrirt, so darf das Filtrat mit Baryumnitrat keine Veränderung, mit Silbernitrat nur eine opalescirende Trübung geben (Schwefelsäure, Chloride) *(B. Fischer)*.

In therapeutischer Beziehung zeigt das Thiol in seiner Wirkung thatsächlich eine grosse Aehnlichkeit mit der des Ichthyols. Es gehört wie dieses zu den von *Unna* als reducirend benannten Hautmitteln und wirkt demgemäss gefässverengernd, austrocknend, verhornend. Auf verschiedene pathogene Bacterien, namentlich Streptococcusarten, wirkt es die Entwicklung hemmend. Mehrfach wird die Reizlosigkeit des Thiols als ein Vorzug gegenüber dem Ichthyol hervorgehoben und betont, dass die Anwendung des Thiols in allen Fällen ungefährlich ist. Andererseits entspricht der geringen reizenden Wirkung eine minder energische Heilwirkung. Nach den Mittheilungen von *Reeps, Schwimmer* und *Buzzi* war das Thiol namentlich bei Ekzemen, bei bläschenbildenden Hautleiden (Herpes Zoster, Dermatitis herpetiformis, Erysipel, Pemphigus) bei Acne, Intertrigo, Verbrennungen, Furunkel von

gutem Erfolge. Nach *S. Jessner* wird man es überall da dem Ichthyol vorziehen, wo man es mit einer reizbaren, sehr empfindlichen Haut zu thun hat, oder wo der Geruch der letzteren sehr unangenehm empfunden wird.

Dosirung. Thiolum siccum pulveratum rein als Streupulver bei Intertrigo und bei Verbrennungen 2. und 3. Grades.

Thiolum liquidum als 25—50procentige Lösung, 5- bis 20procentige Salbe, Paste, Seife, Gelatineleim, Pflaster. Die Lösung bildet auf der Haut einen firnissartigen Ueberzug.

Rp. Thiol. liquid.	10·—20·0	Rp. Thioli liquidi	10·0
Aq. dest.	20·0	Ung. simpl.	50·0
Glycerin	2·0—4·0	S. Salbe.	
Aeusserlich.			

(Bei Verbrennungen 1. und 2. Grades aufzustreichen unter Erhaltung der Blasen.)

Literatur: *Ernst Schwimmer*-Budapest, Das Thiol in der dermatologischen Praxis. Wiener med. Wochenschr. 1890, Nr. 30.

Tumenol.

Das im Jahre 1892 von Prof. *Neisser* in die dermatologische Therapie eingeführte Tumenol ist nach seiner Darstellungsweise als ein Analogon des Ichthyols und Thiols aufzufassen und findet hauptsächlich als eintrocknendes Mittel bei nicht entzündeten Ekzemflächen, bei Verbrennungen leichterer Art und als juckenstillend, bei Prurigo und Pruritus Anwendung.

Sowohl in den, dem Erdboden natürlich entströmenden, als in dem durch Destillation bituminöser Stoffe künstlich erhaltenen Mineralölen sind neben den gesättigten Kohlenwasserstoffen der Methanreihe auch noch ungesättigte Kohlenwasserstoffe vorhanden. Diese letzteren, welche in den künstlichen Mineralölen in grösserer Menge wie in den natürlichen auftreten, sind reactionsfähig gegen Schwefelsäure, sie sind es, welche die Muttersubstanz des Tumenols (abgeleitet von Bitumen) bilden.

Es werden also vorerst aus bestimmten Fractionen gewisser durch Destillation bituminöser Gesteine erhaltenen Mineralöle die ungesättigten Kohlenwasserstoffe (der sogenannte „Tumenolkörper") abgeschieden. Das so erhaltene Mineralöl dient zur Gewinnung der Tumenolpräparate in folgender Weise:

Zur Beseitigung von Creosoten und Säuren wird das rohe Mineralöl mit Natronlauge, darauf zur Entfernung von Basen und pyrrolaitigen Körpern mit Schwefelsäure von 70 Procent geschüttelt. Hierbei wird die Muttersubstanz des Tumenols nicht angegriffen. Wird das so vorbereitete Mineralöl jetzt mit concentrirter Schwefelsäure behandelt, so werden die ungesättigten Kohlenwasserstoffe unter Oxydation und Entwicklung von schwefliger Säure sulfonirt Es scheidet sich ein dunkelgefärbter saurer Syrup ab, welcher durch Waschen mit Wasser und Kochsalzlösung gereinigt wird und ein Gemenge von Tumenolsulfon und Tumenolsulfonsäure ist. Um diese von einander zu trennen, wird das Gemenge mit Natronlauge behandelt und darauf mit Aether geschüttelt, welcher das Tumenolsulfon aufnimmt, während in der wässerigen Lösung die Tumenolsulfonsäure als Natronsalz enthalten ist und durch Salzsäurezusatz abgeschieden werden kann.

Es kommen folgende Präparate des Tumenols zur Anwendung:

1. Tumenolsulfon, Tumenolöl, nach dem Typus $R_2 SO_2$ zusammengesetzt, eine dunkelgelbe, dicke Flüssigkeit, unlöslich in Wasser, aber löslich in einer wässerigen Lösung von Tumenolsulfonsäure, sowie in Aether, Ligroin und Benzol.

2. Rohes Tumenol, Tumenolum venale, Tumenol schlechtweg, das nach der obigen Darstellungsvorschrift erhaltene Product vor der Behandlung mit Natronlauge, welches ein Gemenge von Tumenolsulfon und der sub 3 zu schildernden Tumenolsulfonsäure bildet, stellt eine braune, zähe, dem Ichthyol ähnliche Masse dar, und löst sich leicht in einer Mischung von gleichen Theilen von Aether sulfuricus und Wasser oder in gleichen Theilen von Spirit. vini rectificatissimi und Glycerin.

3. Tumenolsulfonsäure, Tumenolpulver, Acidum sulfotumenolicum. Die Tumenolsulfonsäure bildet ein dunkelgefärbtes, schwach bitter schmeckendes Pulver und ist leicht löslich in Wasser. Aus der wässerigen Lösung wird sie durch Salz und Säuren niedergeschlagen. Gelatinlösungen geben mit schwach-sauren Lösungen der Tumenolsäure fadenziehende Niederschläge. Die Alkalisalze sind löslich in Wasser, werden aber aus der wässerigen Lösung durch Kochsalz ausgefällt. Löslich ist ferner das Quecksilber- und das Antimonsalz, während die Salze der alkalischen Erden und der übrigen Schwermetalle unlöslich sind. Sie zeichnet sich durch leichte Oxydirbarkeit aus und reducirt demgemäss Eisenoxydsalze zu Oxydulsalzen, Sublimat zu Calomel.

Nach zweijähriger Erfahrung empfiehlt *Neisser* das Tumenol als eintrocknendes, zur Ueberhornung führendes, nur wenig reizendes, die Hyperämie wie Exsudation milderndes Mittel bei nässenden, nicht frisch entzündlichen Ekzemen, bei Verbrennungen 1. und 2. Grades, als Verbandmittel für oberflächliche oder tiefere Ulcerationen, wo es sich um nicht stark eiternde oder nässende Wunden handelt; bei den „Ekthyma"-Formen nach hochgradiger Pediculose, ferner wegen seiner juckenstillenden Wirkung bei ekzematösem Jucken am Anus und Scrotum, — weniger ausgeprägt bei Prurigo und Pruritusformen. Tiefenwirkung, die zur Beseitigung chronisch wirkender Infiltrate führt, auch antiparasitäre Wirkung kommen dem Tumenol nicht zu.

Anwendung. Der erzielbare therapeutische Effect hängt wesentlich von der richtigen Anwendungsart des Mittels ab.

1. Feuchte Umschläge (mit 2—5 Procent) Tumenol-(Sulfonsäure)-Wasser waren bei acut recidivirenden Ekzemen (der Hände und des Gesichtes) oder acuten Recidiven auf chronischen

Unterschenkelekzemen oft von sehr gutem Erfolge. Vor der essigsauren Thonerde (Liquor. Alum. acet. 1 : 8 Aqua) hat es den Vorzug, nicht zu maceriren, sondern eine trockene, schützende Haut zu bilden (mit starker Linderung des Juckens).

Bei Vaginalfluoren wirkte Tumenolwasser (auch getrocknete Tumenolgaze) nicht nachweisbar.

2. Die häufigste Verwendung fand die einer 5—10procentigen Beimengung von Tumenol zu einer Paste, sei es, dass Tumenolpulver statt oder mit Flor. Zinci und Amylum, sei es, dass das ölig-zähe Tumenol einer Zinkpaste zugesetzt wurde. Die Pastenform entspricht am meisten den dem Tumenol selbst zukommenden Eigenschaften. Ob der Zusatz zur Paste mit Tumenol. venale oder mit Tumenolsulfon (Oel) gemacht wird, scheint nicht absolut gleichwerthig. Tumenol ist irritirender als Tumenolöl. Die Tumenolpaste bewährte sich bei oberflächlichen Ulcerationsflächen (Lupus etc.), bei Impetigo contag. In zwei schweren Pemphigusfällen schien die Eintrocknung beginnender Blasenbildung, sowie die Ueberhornung freigelegter Exfoliationen auffallend gut beeinflusst; der Juckreiz wurde zweifellos gemildert, und zwar besser durch Tumenolölpaste. Dünne Tumenolsalben bewährten sich im Allgemeinen weniger.

3. Während die Tumenolpaste bei noch nässenden Formen den Vorzug verdient, werden die Tincturen bei trockenen squamösen brauchbarer sein. Die Tincturen leisten bei multiplen Kratzerosionen gute Dienste.

4. Die Tumenol-(Salicyl-)Seifenpflaster werden frühzeitiger und besser von noch nässenden Flächen vertragen.

5. Tumenolöl (Sulfon) kann auch ganz unverdünnt auf nässende und vesiculöse Ekzemflächen, zumeist mit sehr schnellem Erfolg, aufgepinselt werden.

6. Die feingepulverte Tumenolsulfonsäure wurde theils rein zur Bedeckung von ulcerösen Flächen — es ist zweckmässig, eine ganz dünne Einfettung der Geschwürsfläche vor der Aufpulverung vorzunehmen — theils mit Zinkstreupulver gemischt, bei Ekzemen verwendet.

Rp. Tumenoli 5·0
Aether. sulfur.
Spirit. vini rectificatiss.
Aq. destill. (oder Glycerini) aa. 15·0.
M. D. S. Tumenoltinctur.
Bei Pruritus.

Rp. Tumenol 5·0—10·0
Vaselin 50·0
Zinc. oxyd.
Amyl. aa. q. s. ad 100·0
M. f. Pasta.
Bei subacutem Ekzem.

Literatur: *A. Neisser* in Breslau, Ueber das Tumenol und seine Verwendbarkeit bei Hautkrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 45.

Sachregister.

Die mit * bezeichneten Ziffern deuten auf Receptformeln hin.

Druckfehler-Berichtigung.

S. 271, 3. Zeile von oben statt dithi**ol**salicylsaures, lese: dithi**o**salicylsaures.
S. 291, 7. Zeile von unten statt sub salicylici, lese: subsalicylici.

Druck von Gottlieb Gistel & Comp. in Wien.

